UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1947 N° 91

Nosologie du Granulome éosinophilique cutané

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

Jean-Noël BOLTE

Interne des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY { MM. NANTA, *Président.* ; SENDRAIL, GADRAT, BONHOURE } *Assesseurs.* ; BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU CENTRE

CAMILLI & FOURNIÉ

28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 91

Nosologie du Granulome éosinophilique cutané

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

Jean-Noël BOLTE

Interne des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM. NANTA, *Président.*
SENDRAIL, GADRAT, BONHOURE — *Assesseurs.*
BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. DALOUS, ESCAT, RISPAL, LAFORGUE, ARGAUD, MOOG, MERIEL, CAUBET, MAURIN, RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT
Histoire naturelle	DELAS

	MM.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clin. otho-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	MONNIER (P.)
Médecine lég. et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET
Anatomie	M. COULOUMA
Obstétrique	GUILHEM.

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES, ch. de f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Chirurgie	VIRENQUE, GRIMOUD

	MM.
Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.
Ophtalmologie	DFODATI
Chimie médicale	VALDIGUIÉ
Physique médicale	MARQUES
Pharmacie	COUTURIER
Chimie gén. pharm.	BLANC
Histoire naturelle	Mme DULUCQ-MATHO

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pathologique élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie biologique	VALDIGUIE
Chimie pathologique	VALDIGUIE
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatol. et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET

	MM.
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.), DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine sociale et du trav.	BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgic.	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX

Secrétaire de la Faculté..... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE
LE DOCTEUR CHARLES BOLTE

Nous lui devons notre vocation médicale. Sa vie restera pour nous le plus pur exemple de bonté et de conscience professionnelle.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE
LE DOCTEUR FRANÇOIS MATIGNON

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE

A MA FEMME ET A MON FILS

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. NANTA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de nous accueillir parmi ses élèves. Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. SENDRAIL

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE
ET MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

Nous avons eu la chance de pouvoir travailler dans son laboratoire. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour les précieux conseils qu'il n'a jamais cessé de nous prodiguer.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. GADRAT

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUNHOURE

MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne. Hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BAZEX

CHARGÉ DE COURS DE DERMATOLOGIE ET SYPHILIGRAPHIE

Qui nous a initié à l'Anatomie Pathologique et nous a aidé de ses conseils, aussi bien à l'hôpital qu'à la Faculté. Qu'il trouve ici toute notre reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MES CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

Introduction

L'objet de cette étude n'est pas de reprendre la description clinique et histologique de l'affection isolée par NANTA et GADRAT en 1937 sous la dénomination de « Granulome Eosinophilique Cutané ». On trouvera, chemin faisant, dans le cours de cet exposé, le texte même ou le résumé des caractères attribués, à l'origine, à cette affection, aussi bien dans le court mémoire de nos Maîtres, que dans les articles de NANTA (*Nouvelle Pratique Dermatologique*, tome V), dans la thèse de BAZEX (Toulouse 1937) et dans le mémoire de NANTA (*Archives Dermatologiques de l'Hôpital Saint-Louis*, 1939) auxquels nous ajouterons un résumé de l'observation de NANTA et SALVADOR concernant un cas de granulomatose cutanée fibreuse, comportant aussi des signes d'Erythèma Elevatum et dont le rattachement au granulome éosinophilique a été indiqué par NANTA, en 1939, comme devant être envisagé.

Si nous rappelons donc plus loin, et avec quelques détails, l'ensemble de ces données, c'est pour répondre au désir formulé par les auteurs américains, que les caractères originaux de l'affection servent de base à la discussion.

Mais le véritable objet de notre travail est de rechercher, à la lumière des observations américaines récemment apportées, la position de la dermatose envisagée, non plus vis-à-vis de la lymphogranulomatose maligne ou du Mycosis fongoïde dont le démembrement a été catégoriquement formulé par nos Maîtres, mais bien vis-à-vis des affections, ou des syndromes, « mis sur le tapis », pour ainsi dire, par les travaux américains à l'occasion de leurs observations et des discussions suscitées à la 66e Réunion de l'Association des dermatologistes américains.

Il ne s'agit donc pas ici de faire le point des notions relatives aux signes cliniques ou histologiques du Granulome Eosinophilique Cutané, mais à la mise en place, sans doute toute provisoire, du reste, de l'affection par rapport aux der-

matoses et aux affections cutanéo-viscérales voisines, à sa nosologie en somme.

A bien des reprises la maladie de Paltauf-Sternberg a été l'objet de tentatives de démembrement. Dans la multitude des formes cliniques ou des types histologiques que la lymphogranulomatose maligne peut revêtir avant de présenter, soit son syndrome clinique, soit ses caractéristiques histologiques complètes et, en particulier, sa réticulose monstrueuse avec cellules de Sternberg et éosinophilie tissulaire, il est arrivé que les auteurs se sont laissés influencer par un tableau anatomo-clinique partiel et, selon la prédominance d'un des caractères anatomiques ou cliniques, ont cru avoir affaire, soit à une affection inflammatoire nette, soit à une affection de type leucémique, soit à un cancer (lymphadénome métatypique), soit à un granulome de formule particulière. Bien entendu, l'étiologie inflammatoire spéciale, invoquée en premier lieu par Sternberg lui-même qui qualifiait l'affection isolée à l'école de Paltauf de « type particulier de tuberculose ganglionnaire » n'a pas peu contribué à orienter dans tel ou tel cas les auteurs vers une étiologie et un type histologique ou évolutif spécial.

Nous n'en voulons pour preuve qu'un travail déjà ancien puisqu'il date de 1920 et qu'il venait donc vingt ans après la description initiale de Paltauf-Sternberg, nous voulons dire le travail de Martinotti qui, sans spécifier beaucoup les termes d'un granulome éosinophilique particulier, tendait dès cette époque à une dissociation, si nous osons dire méthodique, de la lymphogranulomatose maligne à un moment où déjà l'école lyonnaise tendait à considérer l'éosinophilie comme un des caractères majeurs de l'affection type, sous la dénomination d' « Adénie Eosinophilique Prurigène ». Voici du reste ce que nous lisons à ce sujet dans la thèse de Bazex, page 106 :

Le terme de granulome eosinophilique a été adopté pour la première fois par Martinotti (libero docento à la clinique dermato-syphiligraphique de l'Université Royale de Bologne) dans un article paru dans le *Giornale Italiano delle Mallatie Venerée e delle pelle*, année 1920, au cours d'un travail sur les manifestations cutanées des hématodermies. Martinotti, après avoir étudié les syndromes hyperplasiques chroniques (leucémie chronique), hyperplasiques aigus (leucémie aiguë, sarcoleucémie), néoplasiques et pseudo-néoplasiques, et, avant de passer en revue les états leucémoïdes, fait une

étude très complète des divers processus granulomateux. Il les classe de la façon suivante :

a) Granulomes et granulomatoses de l'appareil lymphopoiétique et myelopoiétique :

1° Lymphome gommeux;

2° Granulome tuberculeux et scrofuleux;

3° Lymphogranulomatose (type Hodgkin et type Sternberg).

b) Granulome et granulomatoses de la peau :

1° Granulomes éosinophilique, plasmocytaire, giganto-cellulaire, etc., de nature incertaine;

2° Sarcoïdes;

3° Mycosis fongoïde.

Après ce schéma, Martinotti ne donne aucune explication sur ce qu'il entend par : Granulome éosinophilique, plasmocytaire, etc., se bornant à ajouter que la nature de ces granulomes est complètement inconnue, qu'ils sont très rares, qu'il les place dans ce chapitre de façon provisoire.

Cette classification basée sur la localisation du granulome, si elle présente un intérêt pour la classification des hématodermies, n'est plus valable si on veut en user pour faire une étude histologique des granulomes.

Remarquons toutefois qu'il sépare complètement le granulome de Sternberg du granulome eosinophile, faisant de celui-ci, ainsi que des granulomes plasmocytaire, giganto-cellulaire, des types tout à fait à part et sans aucun rapport avec celui-là.

Martinotti semble donc, dans son article, avoir le désir de détacher de la maladie de Sternberg un certain nombre de granulomes que l'on avait plutôt tendance à y rattacher et, en ceci, nous pensons tout à fait comme Martinotti quand il essaye de délimiter le cadre de la lymphogranulomatose.

A cette époque déjà Schaumann, dans une série de publications échelonnées depuis 1914, avait posé les bases de son lymphogranulome bénin qui, semble-t-il, devait figurer dans le type « Sarcoïdes » de la classification de Martinotti. C'est du reste la seule dissociation que rétrospectivement, à l'heure actuelle, on puisse reconnaître comme valable pour ce qui concerne la maladie de Paltauf-Sternberg. Tout au moins, aucun des démembrements proposés par Martinotti en 1920 n'a reçu de confirmation, sauf jusqu'à l'identification du nouveau type que représente le « Granulome Eosinophilique

Cutané » expressément décrit par Nanta et Gadrat en 1937, et que par la suite Martinotti lui-même a rétrospectivement considéré comme une définition applicable à plusieurs cas qu'il avait catalogués en 1923 et qui, du reste, paraissent sujets à critique (Weidman).

Parmi les nombreuses formes des « *Adénies* » issues de la maladie de Hodgkin ou Adénie de Trousseau, nous dégageant de toute considération étiologique certaine (chapitre des pseudoleucémies tuberculeuses, syphilitiques, mycosiques, etc...), nous pouvons poser qu'à l'heure actuelle un petit nombre sont cataloguées comme des affections de groupe, nous voulons dire :

— La lymphogranulomatose maligne de Paltauf-Sternberg;

— Le lymphogranulome bénin de Schaumann;

— Le lymphogranulome éosinophilique cutané de Nanta et Gadrat.

Les travaux de l'école italienne et, tout récemment, ceux de l'école américaine en ce qui concerne cette dernière affection, posent des problèmes de parenté avec certains syndromes soit osseux, granulomateux, soit dyslipoïdiques, qui éclairent d'un jour nouveau les certitudes et le développement du granulome éosinophilique cutané.

Historique

Nanta et Gadrat s'expriment ainsi dans la présentation du cas princeps :

L'un de nous, dans une suite d'articles sur les hématodermies (in *Nouvelle Pratique Dermatologique*), concernant le mycosis fongoïde, la lymphogranulomatose et les leucémies cutanées, a fait remarquer, à propos d'une observation illustrée par la planche n° 566, tom. V, qu'il convenait sans doute de réserver une place à une « granulomatose éosinophilique » distincte de la lymphogranulomatose type Paltauf-Sternberg.

En effet, voici le texte du très court article de notre Maître le Professeur Nanta dans la *Nouvelle Pratique Dermatologique* (Masson, édit. 1936, p. 604).

Bien des auteurs ont tendance à séparer de la lymphogranulomatose de Paltauf-Sternberg les cas dans lesquels les cellules de Sternberg font défaut. Il est probable, en effet, que le chapitre des granulomatoses d'origine inconnue n'est pas clos. Au lieu de les verser toutes à l'actif de la maladie de Paltauf-Sternberg pour en faire un chapitre des formes atypiques dont rien ne permet de présumer le rattachement aux formes typiques déjà nombreuses, il est préférable d'ouvrir un chapitre d'attente.

Le granulome éosinophilique dont on voit l'image sur la planche 566 constituait des lésions proliférantes et ulcéreuses de la bouche et de l'anus.

Sur la bouche, les tumeurs avaient provoqué l'expulsion de six ou huit dents, suivie de cicatrisation des gencives. A l'anus il existait une vaste ulcération de huit à dix centimètres après curetage, mais sujette à la récidive et procédant par poussées serpigineuses.

Histologiquement, le tissu montre une nappe de cellules éosinophiles. Aucune trace de lésion tuberculeuse ou infectieuse (actinomycosique par exemple); l'inoculation au cobaye cependant, au bout de près d'un an de maladie, a déterminé une tuberculose atténuée, comme il arrive dans la maladie de Paltauf-Sternberg.

Weidman, présentant dans les *Archives of Dermatology and Syphylology* de février 1947 une série d'articles issus des diverses cliniques américaines, pose ainsi la question d'historique, de nomenclature et, du même coup, de priorité :

Priorité et nomenclature

Il est important de préciser la priorité, car cela est nécessaire pour tenter de donner une définition du granulome éosinophilique de la peau. Selon les lois de priorité en matière de biologie générale, l'utilisation en premier lieu d'une dénomination prend le pas sur toutes les autres considérations en matière de nomenclature, sans aucune exception. Sur ces bases, le soi-disant cas original de Martinotti, publié en 1923, n'est pas qualifié parce qu'il n'emploie pas spécifiquement le terme « granulome éosinophilique de la peau ». Nanta et Gadrat furent les premiers à utiliser le terme en entier en 1937. Pour les os, le terme « granulome éosinophilique » fut employé pour la première fois deux ans plus tard, en 1939, par Finzi. La syphiloïde du chat fut décrite sous la dénomination « la syphiloïde du chat » (granulome éosinophilique) par Henry et Bory en 1937. Par conséquent, il est évident que les dermatologistes ont priorité en ce qui concerne le terme « granulome éosinophilique », et le fait que Nanta et Gadrat aient spécifié « de la peau » en association avec « granulome éosinophilique » complète la définition. Les dermatologistes doivent donc veiller à employer « granulome éosinophilique de la peau » en entier, et les chirurgiens et ceux qui s'occupent de pathologie générale doivent utiliser « granulome éosinophilique des os » en entier.

C'est sur ces bases que Nanta et Gadrat ont la priorité; les caractéristiques de leur cas doivent être retenues comme type de l'affection « granulome éosinophilique de la peau », d'autant plus qu'il y a unanimité pour dire qu'il ne s'agit ni d'une entité étiologique, ni d'une entité clinique, et que les caractères histologiques définis par Nanta et Gadrat sont l'élément essentiel du « granulome éosinophilique de la peau ». En définitive les caractères histologiques qui ont été décrits par Nanta et Gadrat doivent être retenus comme base du diagnostic, d'autant plus que la présence d'éléments mononucléés (lymphocytes, plasmocytes et histiocytes) est signalée dans leur rapport. Il est clair que ce type de maladie concerne les « leucies » et appartient au groupe idiopathique de la classification que nous avons indiquée précédemment. Sur ces bases, les éléments du groupe idiopathique sont typiques de vrai granulome éosinophilique de la peau.

Pourtant, en ce qui concerne la nomenclature de l'affection, le cadre n'est plus aussi rigide qu'en matière de pathologie générale.

Les processus pathologiques dans les tissus sont suceptibles de nombreuses et importantes variations « à l'intérieur de l'espèce », comme ce qui concerne les phases de la structure des plantes et des animaux. Il est donc légitime de permettre un adoucissement aux conditions relevant de la description originale de Nanta et Gadrat au sujet de la structure histologique et d'étendre le champ de leur découverte (au besoin en le modifiant) quand cela paraît justifié, En bref, sur le sujet qui nous intéresse, ces auteurs ont simplement innové une recherche sur la signification d'une éosinophilie excessive dans les lésions cutanées. Les récents exposés sur la maladie montrent que les auteurs sont assez rapidement arrivés à conclure qu'il ne s'agissait pas d'une entité clinique ou étiologique. Elle se situe au voisnage de certaines maladies leuciques comme la maladie de Hodgkin et le mycosis fongoïde.

En résumé, les dermatologistes ont la priorité dans l'emploi du terme « granulome éosinophilique » et Nanta et Gadrat pour « granulome éosinophilique de la peau ». L'expression fut utilisée originellement en raison de la formule histologique (éosinophilique). Dans le présent article, en outre, elle désigne seulement le processus d'éosinophilie. C'est pourquoi l'expression peut être employée avec une grande latitude dans toute dermatose comportant une grande éosinophilie tissulaire. On ne doit pas tomber dans l'erreur qui consisterait à établir un rapport de cause à effet spécial, englobant tous les cas sous cette pathogénie.

La priorité dans la littérature de ce pays appartient à Lewis. Il fut le premier à présenter un cas sous l'étiquette de « granulose éosinophilique » à la réunion de la New-York Académy of Médecine, section de dermatologie et syphiligraphie du 3 mai 1943. Mon malade fut présenté le 17 novembre 1944 devant la Société Dermatologique de Philadelphie.

A la suite de la publication de Nanta et Gadrat, quelques caractères cliniques ont été précisés par notre Maître dans la thèse de Bazex (Toulouse 1937), puis dans une conférence publiée dans les *Archives de la Clinique de l'Hôpital Saint-Louis* (janv.-fév. 1939).

A la séance même de la Société de Dermatologie, tenue à Strasbourg, où avait été présenté le cas de Nanta et Gadrat, Lapierre a présenté un cas de granulomatose sous la même étiquette, qui ne paraît pas avoir été retenu par les commentateurs américains récents.

D'un autre côté, Henry et Bory essayaient d'établir l'assimilation entre l'affection qu'ils avaient décrit quelques années auparavant sous le nom de « Syphiloïde du Chat », et le gra-

nulome éosinophilique cutané, ce qui ne pouvait du reste, selon la remarque de M. Nanta, fournir qu'un argument d'analogie.

A la suite de la séance du 9 mai 1937 de la Société de Dermatologie de Strasbourg, les auteurs italiens ont immédiatement relevé les cas antérieurs déjà publiés sous des vocables différents, tandis que Cerutti et Pasini apportaient de nouvelles observations.

Dans la littérature de langue anglaise, nous relevons l'observation de Wigley en Angleterre et l'éclosion soudaine de neuf cas américains, presque tous parus dans les articles de Fred D. Weidman, George M. Lewis et F. E. Cormia, Walter F. Lever, William L. Dobes et Fred D. Weidman, M. M. Buley, J. V. Klauder et F. D. Weidman, etc., à la suite de l'article initial de George M. Lewis.

Les auteurs américains, dans leur série d'observations, apportent des documents concernant les relations de l'affection ainsi isolée, soit avec le granulome éosinophilique des os, actuellement bien connu des chirurgiens, soit avec des formes cliniques dermatologiques telles que l'érythéma elevatum et diutinum, soit encore avec la périartérite noueuse ou avec le syndrome de Lœffler (infiltration du poumon avec grande éosinophilie sanguine) ou avec de grands syndromes viscéraux tels que la maladie de Hand-Schüller-Christian, ou la maladie de Letterer-Siwe.

Nous examinerons donc chacun de ces points dans le cours du présent travail.

Observations

Nous ne donnerons in extenso que l'observation de Nanta et Gadrat. Nous reproduisons l'observation légèrement résumée parue dans le travail de notre Maître le Pr Nanta en 1939, en signalant toutefois que la maladie avait débuté par des symptômes de pyorrhée alvéolo-dentaire, qu'une radiographie avait été faite montrant une décalcification diffuse du maxillaire et qu'un curettage des cavités alvéolaires avait été pratiqué ramenant des débris osseux nécrosés. Ces détails figurent, en effet, dans l'observation originale détaillée de 1937.

Observation de NANTA et GADRAT

M. Alexandre est d'origine italienne. L'affection dont il est atteint a débuté en 1930. Une « pyorrhée alvéolo-dentaire » presque généralisée en est la permière manifestation aiguë.

L'année suivante, les lésions gengivales se transforment; les gencives se tuméfient, prennent un aspect mamelonné et, par endroits, végétant; au toucher, elles sont fermes et élastiques.

Simultanément, apparaissent des lésions au niveau de la région péri-anale; à ce niveau se développe un placard circulaire, nettement limité, à bords irréguliers, d'aspect végétant. Au toucher, elles donnent les mêmes sensations que les lésions gingivales.

Ces lésions sont indolores, mais le toucher rectal est douloureux et permet de constater la présence d'une induration sur les parois inférieures de l'ampoule.

L'examen général est à peu près complètement négatif. Pas de modifications hématologiques. L'intradermoréaction au Fréi est négative. La cuti-réaction à la tuberculine est positive. On note seulement l'existence d'un véritable diabète insipide. Les lésions à peine guéries par curettage ont récidivé localement avec les mêmes caractères. Il n'y a aucune adénopathie notable.

La mort est probablement survenue la même année du fait d'une tuberculose pulmonaire dont le malade était atteint depuis quelques années.

Au point de vue histologique :

Lésions anales : Papillomatose avec acanthose. Le derme est occupé par une nappe cellulaire dense formée de cellules réticulaires et de cellules de type hématopoïétique (lymphocytes, monocytes, éosinophiles).

Lésions gingivales : On voit dans le derme des îlots de cellules réticulées proliférées comme on en voit dans certaines splénites ou adénopathies chroniques.

Observation de NANTA et SALVADOR

Il s'agit d'un homme de 40 ans qui s'est présenté à la consultation de dermatologie pour une tuméfaction persistante et dure de la région dorsale gauche (août 1933).

Ce malade avait contracté la syphilis à l'âge de 30 ans et avait été très insuffisamment traité; la sérologie avait été très fortement positive.

Il présentait dans la fosse susépineuse gauche un placard diffus, profond, à bords irréguliers, surélevant légèrement les téguments. A la palpation ce placard était très infiltré et très ferme, la peau ne se mobilise pas à sa surface; elle présente une coloration rose vif. En outre, au niveau du tiers supérieur de la face externe du bras, se dessine sur une longueur de 6 à 7 centimètres un mince ruban érythémateux, saillant et ferme au toucher. Ces lésions sont indolores.

L'examen général ne montre qu'une sclérose pulmonaire légère, séquelle d'une tuberculose actuellement guérie. La sérologie est négative.

On porte le diagnostic de syphilome en nappe et la région scapulaire gauche avec érytème circiné tertiaire de la région deltoïdienne gauche.

Le malade, qui ne suit que très irrégulièrement le traitement antisyphilitique prescrit, est revu en avril 1934, puis en mai 1935. A chaque examen on constate l'aggravation de l'état local. On constate en effet (1935) :

1° Dans la région dorsale gauche :

Une large plaque d'infiltration diffuse, tumorale par endroits, occupant la presque totalité des fosses sus et sous-épineuses gauches. Elle ne dépasse pas la ligne médiane vers la gouttière vertébrale, mais déborde très nettement sur le versant antérieur du bord de l'épaule dans la fosse sus-claviculaire.

L'infiltration comble les méplats normaux de la région et provoque une voussure dépassant en certains points 2 à 3 centimètres.

Sa surface est très irrégulière, bosselée par de multiples nodosités isolées ou groupées en gros mamelons, et dont le volume varie de celui d'un pois à celui d'une noix.

Les téguments sont tendus et parcourus par de fines télangiectasies. La coloration d'ensemble est rose lilas, les bords moins infiltrés sont rose vif, les nouures rouge violacé. A la palpation : infiltration diffuse, mal limitée, les nodosités sont d'une dureté cartilagineuse. Pas de phénomènes douloureux.

2° Au niveau du bras gauche :

Sur la partie externe, à la hauteur du deltoïde et un peu au-dessus du coude, on note deux bandes larges de 1 cm. 5, longues de 10 à 15 centimètres, décrivant deux courbes très élégantes, la supérieure en forme de C, largement ouverte, l'inférieure plus fermée, polycyclique (fig.). Leur coloration est rose pâle et elles sont surélevées; la surface cutanée qu'elles circonscrivent est normale et leur tendance extensive centrifuge des plus nettes.

Il n'y a par ailleurs rien à signaler, en particulier pas d'adénopathies; l'examen hématologique montre 11.300 leucocytes et 4.700.000 hématies. La formule leucocytaire est normale avec 3 % d'éosinophiles; la sérologie est négative, l'intradermoréaction à la tuberculine positive.

Une biopsie permet d'affirmer le diagnostic de lymphogranulomatose cutanée cheloïdienne.

Les lésions cutanées ont guéri presque complètement par la radiothérapie.

Observation de PAUTRIER, GLASSER et LABOURGADE

Il s'agissait d'un homme de 25 ans qui présentait un granulome périanal et rectal depuis un an et demi. Les lésions étaient verruqueuses et végétantes et s'étendaient à partir de la localisation primitive à la région voisine des fesses, la marge de l'anus et sur plusieurs centimètres à l'une des faces de la muqueuse rectale. Le malade était atteint d'une syphilis irrégulièrement traitée et avait souffert antérieurement d'une dysenterie amibienne. Il n'y avait pas de ressemblance clinique avec la lymphogranulomatose vénérienne, bien que la réaction de Frei se soit avérée faiblement positive.

L'étude de la biopsie montre une incontestable acanthose verrucoïde et une infiltration compacte de toute la peau. Cet infiltrat était composé de lymphocytes, plasmocytes, petits histiocytes et, en petit nombre, d'éosinophiles. On notait également des leucocytes polynucléaires dispersés et de petits zones de nécrose.

Observation de LAPIERE

La maladie avait commencé sous l'aspect d'une éruption érythémateuse, bulleuse, papuleuse et nodulaire généralisée. Ces lésions continuèrent à apparaître durant des années, mais elles furent graduellement remplacées par des lésions scléreuses hypertrophiques. Seize ans après le début de la maladie, des adénopathies nombreuses, étendues et dures furent notées pour la première fois. Bientôt après le malade mourut de son affection.

A la biopsie il y avait un épaississement du corps muqueux de Malpighi avec hyperacanthose. La limite dermo-épidermique est mal indiquée. Dans le derme, infiltration homogène avec localisation prédominante périvasculaire. Dans l'hypoderme, vastes plages uniformes dont l'étendue augmente avec la profondeur. Cet infiltrat est constitué par de nombreuses cellules d'aspect mycosique : cellules réticulo-endothéliales transformées, à gros noyau plus fonce, lobé ou polynucléé; à protoplasme plus abondant, parfois granuleux. On y constate souvent des enclaves macrophagées. Jamais ces éléments ne ressemblent vraiment à des cellules de Sternberg.

Un réticulum régulier de fibres précollagènes les sépare, et dans les mailles de celui-ci on trouve des cellules d'infiltration très variées, dont une grosse proportion d'éosinophiles, quelques neutrophiles et des plasmocytes.

Observation de P. LEFEVRE, COIRRE et LEVY-COBLENTZ

Chez une jeune femme de 27 ans est apparu depuis un an un placard semblable à une placard d'érysipèle sur une joue. Le placard s'est étendu; il s'est fait divers foyers à distance, sur les bras, les avant-bras. Il n'y a aucune tuméfaction ganglionnaire, splénique ou hépatique. Les foyers cutanés évoluent en quelques semaines vers la nécrose et forment un ulcère qui se cicatrise spontanément. Sous les foyers de la face se forme une énorme tuméfaction profonde. Les foyers profonds qui paraissent répondre à des lésions d'adénopathies sont en réalité constitués par une propagation de la nappe d'infiltration granulomateuse dans l'hypoderme, sans participation des ganglions. Il y a quelques placards péri-narinaires.

L'aspect histologique est celui d'une granulomatose sans cellules de Sternberg; mais avec une certaine atypie cellulaire, sans éosinophilie tissulaire. Il y a une éosinophilie sanguine à 46 %.

L'évolution paraît assez lente malgré une forte fièvre.

Les auteurs concluent à une ganulomatose de type inconnu.

Après ces cinq observations des auteurs français, nous donnerons les observations des auteurs étrangers et, en premier lieu, les observations italiennes :

Observation de FREUND

Il s'agit d'une jeune fille de 17 ans, soignée depuis plusieurs années pour une tuberculose pulmonaire peu évolutive, qui a vu apparaître depuis six ans environ des tumeurs irrégulières au niveau de la région olécranienne, de l'avant-bras, de l'aisselle gauche, enfin, plus tardivement sur le bras droit.

L'apparition de ces lésions est précédée de prurit.

Ces tumeurs sont élastiques, variant de la dimension d'un pois à celle d'une amande. L'épiderme qui les recouvre est normal, mais très adhérent.

Au niveau de la région sous-maxillaire droite, il existe un petit ganglion réuni à la tumeur située sur la paupière droite par un cordon intradermique.

Au point de vue général, la malade est de constitution délicate. Elle présente des lésions pulmonaires d'aspect fibreux.

A l'examen hématologique, on ne note qu'une légère leucopénie neutrophile.

Examen histologique : Seul, le derme profond est fortement modifié : il est infiltré de lymphocytes, de cellules éosinophiles, mono ou polynucléées, de cellules d'aspect vaguement épithéloïde, de plasmocytes, de cellules géantes, rassemblant tantôt à des mégacaryocytes, tantôt à des cellules de Langhans.

La malade a été traitée par la radiothérapie et fortement améliorée.

Observations de MARTINOTTI

Martinotti a publié trois observations sous l'étiquette de granulome éosinophilique cutané (la question a été reprise par cet auteur en 1941 dans *Dermat-Wchnschr*).

Observation I. — Il s'agit d'un jeune soldat qui présentait depuis plusieurs mois au niveau des jambes des placards infiltrés d'évolution chronique qui aboutirent finalement à une ulcération de la dimension d'une grande pièce de monnaie, entourée d'une zone infiltrée de consistance pâteuse.

L'examen histologique montra un infiltrat en grande partie éosi-

nophilique avec quelques mastzellen, plasmocytes et prolifération fibroblastique.

La guérison fut obtenue par excision chirurgicale.

Observation II. — Le malade présentait une éruption cutanée diffuse constituée par des papules, des nodules, des vésicules et des pustules. Il guérit après plusieurs mois. A diverses reprises on trouve au niveau des lésions cutanées, dans le sang et dans les urines, du Criptococcus Ruber Demme.

Observation III. — La maladie ne date que de quinze jours; L'affection consistait en de grandes bulles ombiliquées, reposant sur une base rouge et infiltrée siégeant sur la région dorsale des deux mains.

Les auteurs américains qui se sont intéressés à la question des granulomes éosinophiliques cutanés, ont fait une critique sévère de la plupart des cas rapportés, cherchant à les faire entrer dans des cadres connus. C'est ainsi qu'en ce qui concerne les observations de Martinotti, Lewis et Cormia ne retiennent que la première, estimant que seule elle « semble entrer dans le groupe des tuméfactions éosinophiliqus spécifiques ».

Lever est plus catégorique encore; pour lui : « Le premier cas de Martinotti est probablement un ulcère pyogène, son deuxième cas une moniliase et son troisième cas une éruption allergique ». Nous reviendrons ultérieurement sur cette conception.

Observation de PASINI

Il s'agit d'une femme de 69 ans, entrée à l'hôpital pour des tuméfactions non ulcérées du front, du côté gauche de la face et de la région maxillaire gauche.

Le début remontait à huit ans et la première manifestation avait été un nodule induré apparu sur le côté droit du front qui s'était étendu très lentement de proche en proche, pour constituer finalement un placard hémisphérique à surface irrégulière de 5 cm. sur 7 cm. 5, envahissant toute la moitié droite du front et une partie de la moitié gauche.

Les lésions de la face débutèrent cinq ans plus tard par des nodules symétriquement disposés en avant et au-dessous de chaque oreille. Enfin l'année suivante un quatrième placard était apparu dans la région sous-mentonnière. Ces lésions progressèrent jusqu'à

confluer en un vaste placard sur l'hémiface gauche et la région maxillaire. Un léger prurit fut occasionnellement noté. Les lésions étaient d'une coloration rouge cyanotique, leur consistance ferme et élastique, elles présentaient de nombreuses irrégularités nodulaires de surface. La limite périphérique était surélevée et dentelée, tandis que la surface centrale était déprimée et atrophique (il n'y eut jamais d'ulcération).

Il n'y avait pas de symptôme de système, ni d'atteinte de l'état général. L'examen physique, les examens sérologiques pour la syphilis, les examens radiologiques du crâne, du thorax, des mains, des pieds, s'avérèrent normaux.

L'hémogramme était normal, à l'exception de la leucocytose qui s'élevait à 11.600 du fait de l'importance de l'éosinophilie qui atteignait 41 %.

Histo-pathologiquement : atrophie modérée de l'épiderme avec absence de prolongements interpapillaires. Infiltrat dermique s'étendant de la zone papillaire jusqu'au derme profond et, par endroits, jusqu'au tissu graisseux sous-cutané. Il y avait alors une destruction complète des éléments normaux du connectif et des sudoripares. L'infiltrat consistait en un grand nombre d'éléments éosinophiles (mono et polynucléaires) avec, en outre, un nombre considérable de lymphocytes, histiocytes et prolifération fibroblastique. Il y avait un petit nombre de plasmocytes et de mastzellen, mais pas de cellules géantes. Les petits vaisseaux étaient augmentés en nombre, ils étaient le siège d'une endartérite marquée, pas d'œdème.

L'irradiation fut pratiquée avec une considérable amélioration, mais le résultat final ne put pas être affirmé.

Observation de CERUTTI

La malade est une femme de 41 ans, chez laquelle s'est développé, pendant le dernier mois, une éruption nodulaire et nodulo-ulcérative. Les lésions consistaient en tumeurs pâteuses ou fermes, brun rouge, avec un sommet nécrosique. La distribution était disséminée avec une tendance aux localisations séborrhéiques. Le crâne, les mains et les pieds étaient épargnés. Il n'y avait pas d'adénopaties à part un volumineux ganglion cervical à gauche. L'éosinophilie sanguine atteignait 47 %.

Histologiquement, tumeur à type lympho-sarcomateux du ganglion cervical et granulome à type éosinophilique prédominant développé dans la peau.

Au niveau des lésions cutanées, un infiltrat compact envahit la peau tout entière; aux points où l'épiderme n'est pas tout à fait

envahi : acanthose et spongiose. Dans certaines zones, l'épiderme était envahi de façon massive par les cellules granulomateuses, avec nécrose surajoutée. L'infiltrat de la peau était massif et remplaçait plus ou moins complètement la structure normale. Il était formé de cellules de type éosinophilique (mono et polynucléaires); peu de lymphocytes, plasmocytes et histiocytes. CERUTTI note dans la zone périphérique des histiocytes à granulations éosinophiles et pense qu'il s'agit peut-être d'un stade prémonitoire d'éosinophilie tissulaire, comme dans les cas de FREUND et de PASINI.

Les vaisseaux sanguins étaient le siège d'une endartérite étendue et nette, sans signification à débattre.

La malade reçut des rayons X avec un effet spectaculaire et durable.

Il nous reste, pour terminer ce chapitre, à publier les récentes observations des auteurs de langue anglaise :

OBSERVATION DE WIGLEY

Le malade présentait, sur le front et le nez, quatre placards, qui avaient fait leur apparition au cours des années précédentes; ils étaient lisses, gris brun, légèrement surélevés et infiltrés.

OBSERVATIONS DE WEIDMAN

OBSERVATION I. — Homme de 50 ans, blanc, présentant des lésions qui ont débuté par l'épaule droite en janvier 1944. Il a été traité en mars et avril par la radiothérapie (1.200 r. en six doses sans filtre) suivie de guérison.

Il s'agissait d'une ulcération centrale avec tumeur ferme, surélevée, ovoïde, de 2 à 4 cm. de diamètre. Quatre mois plus tard, une lésion apparaît sur la jambe gauche; elle est traitée par la radiothérapie (5 doses de 1.000 r. filtrées sur 0,1 cm d'aluminium). Amélioration considérable.

En juin, lésion ulcérée sur l'oreille gauche, traitée par 500 r. en 5 doses sans filtration.

Le malade est examiné par l'auteur dix mois après le début de la maladie; la conque est surélevée par une masse qui obstrue le conduit auditif; le centre est ulcéré, recouvert d'une membrane jaunâtre. La tumeur s'étend en partie sur l'anthélix. Dans l'ensemble, le placard est ferme, surélevé de 2 à 4 cm au-dessus du niveau normal. Guérison partielle par des antiseptiques.

Le patient n'a jamais quitté les Etats-Unis et n'est guère sorti du voisinage de Philadelphie. Pas d'antécédents de syphilis.

En novembre et décembre, 1.300 r. sur l'oreille en onze doses.

En janvier 1945, 1.000 r. en dix doses (200 kw. filtration sur 0,5 mm. de cuivre).

La radiographie du crâne ne montre pas de lésions sous-jacentes, ni de lésion particulière du squelette.

En janvier 1946, excision totale de la lésion de l'oreille qui est amputée. L'état général déclinant fait prévoir une terminaison fatale. En avril 1946, une radiographie montre que la lésion infiltre la fosse ptérygo-maxillaire, intéressant les cinquième, septième, neuvième, dixième et onzième paires craniennes.

Radiothérapie 2.700 r. sans arrêter les progrès de la maladie en août 1946. Jusqu'en octobre 1946, pas de ganglions lymphatiques superficiels.

Recherches de laboratoire sans particularités. RW négative; examen hématologique normal avec 74 % d'hémoglobine, 6.250 leucocytes dont 4 % d'éosinophiles.

Traitement par salicylate de bismuth et iodure de potassium.

Examen histologique : Biopsie le 10 novembre 1944. Ulcération de l'épiderme, dont les bords sont acanthosiques, très œdémateux avec exocytose (apparemment neutrophilique). Prolongements interpapillaires marqués à type d'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse.

Le chorion est occupé par une infiltration cellulaire inflammatoire dense et une zone inflammatoire sous épidermique, le tout masquant le collagène normal. Multiplication des vaisseaux avec petites hémorragies interstitielles. Les cellules d'infiltration varient un peu de place en place avec prédominance, par endroits, de leucocytes et d'éosinophiles polynucléés; par endroits, aspect d'abcès miliaires. Cellules réticulaires approchant du type de Sternberg, dont certaines ont un cytoplasme minime, quasi invisilbe, à gros nucléole, avec quelques mitoses. Ces éléments donnent l'impression de monocytes en dégénération hydropique. Pas de micro-organismes identifiés dans les abcès.

Une seconde biopsie pratiquée le 15 novembre 1944 révèle un degré moindre d'éosinophilie, qui est cependant prononcée en un ou deux endroits; peu de figures de mitoses, mais grande abondance de monocytes.

(Ce malade a été l'objet de la publication de Klauder et Weidman.)

Observation II. — Malade de ROBINSON et KETRON.

Il s'agit d'un noir qui fut examiné pour la première fois le 16 juillet 1945 à l'hôpital universitaire de l'Université de Maryland School of Medecine College of Physicians and Surgeons. Il fait remonter le début de la maladie à un mois. Il présentait sur le gland un nombre modéré de nodules de 2 à 3 mm. de diamètre arrondis et groupés, siégeant autour de l'orifice uréthral et sur la couronne du gland. Léger écoulement rouge noirâtre par le méat.

Le cyctoscope était facile à introduire, l'urèthre postérieur était congestionné et le veru-montanum engorgé et turgescent. Les urologues conclurent à une veru-montanite.

La réaction de Wasserman était négative, l'intradermoréaction de Fréi positive. Les leucocytes atteignaient 10.150 et les globules rouges 4.970.000.

Polynucléaires neutrophiles, 27 %; lymphocytes, 55 %; éosinophiles, 18 %.

Examen microscopique : Biopsie le 19 novembre 1945. Deux types de lésions :

Un premier processus d'hyperplasie avec capillaires largement dilatés qui pouvait suggérer l'endothéliome par endroits; cellules endothéliales très développées (figure montrant l'aspect angiomateux tout à fait suggestive).

Le second processus consistait en une infiltration diffuse extrême de leucocytes éosinophiles et neutrophiles.

Observation III. — Malade de RUNYON, TYLER et MIALE.

Femme blanche de 26 ans, vue pour la première fois en août 1945, pour un nodule de la paupière gauche, devenant purpurique et légèrement ichtyosique. Secondairement apparaissent des lésions prurigineuses sur le corps avec prédilection pour les bras et la face. Ces éléments sont légèrement ichtyosiques, de 2 cm. de diamètre; ils peuvent disparaître en ne laissant qu'une légère induration; pas d'adénopathies.

Examen hématologique normal. Au bout de trois mois de traitement arsénical, les lésions disparaissent, laissant un nodule solitaire de l'avant-bras. Cliniquement, on songe à un mycosis fongoïde.

Histologiquement : acanthose et œdème comme dans le mycosis, mais sans les abcès de Darier. Le processus dermique n'était pas celui d'un mycosis non plus; il n'y avait pas de réseau réticulo-

endothélial et les cellules inflammatoires n'étaient pas disposées comme dans le mycosis, mais formaient des manchons autour des vaisseaux; par endroits, infiltration dans le tissu sous-cutané. Les amas de leucocytes (éosinophiles et neutrophiles) en quelques points dominaient la scène, particulièrement dans le tissu sous-cutané. Il y avait également quelques cellules endothéliales hyperplasiques mélangées de monocytes. En résumé, en l'absence d'adénopathies et d'histologie caractéristique, le diagnostic d'exclusion de mycosis fongoïde ne pouvait être affirmé; la maladie pouvait être interprétée comme une cellulite. »

Observation IV. — Malade de L. GOLDSTEIN

Femme blanche de 38 ans, atteinte d'une dermatose papuleuse des extrémités depuis sept ans, pouvant s'ulcérer et disparaître en laissant des macules pigmentées.

Biopsie le 21 avril 1945.

Histologiquement : zone de réticulose autour du follicule pileux, prolifération vasculaire; à côté des cellules de type lymphocytaire ou d'éosinophiles, il semble qu'il y ait des cellules de Sternberg.

Une deuxième biopsie est pratiquée le 26 mai 1945 sur la jambe droite au moment où apparaît un ganglion dans l'aisselle. L'histologie diffère de celle de la première biopsie en ce que, dans l'infiltrat, les polynucléaires étaient encore plus nombreux et les histiocytes également. Plus rarement les cellules revêtent le type de Sternberg, mais l'aspect est peu convaincant en faveur de la maladie de Hodgkin, si bien que l'examen reste douteux.

D'autres biopsies pratiquées le 4 mai 1945 sur le front et l'avant-bras montrent un type de prurigo, sans éosinophilie, mais avec réticulo-endothéliose et développement des vaisseaux sanguins dans le chorion moyen. Infiltration de lymphocytes et abondance de cellules réticulaires, sans monocytes. Il est impossible de distinguer les caractères d'une maladie de Hodgkin ou d'un granulome éosinophilique.

Observation V. — Malade de CARROL WRIGHT

Il s'agit d'une femme présentant depuis un an une lésion ulcérée de la vulve à bordure légèrement surélevée. La réaction de Wassermann s'est avérée négative à diverses reprises; cultures sans signification, examen hématologique normal. La lésion est cautérisée et se cicatrise; deux autres lésions se développent par la suite et guérissent aussi.

Histologiquement : réaction quasi réticuloïde sur la base de l'ulcère, constituée par une zone superficielle avec leucocytes éosinophiles et légère infiltration de neutrophiles. Le tissu tuberculoïde consiste en cellules épitélioïdes rassemblées sous forme de granulome miliaire sans cellules géantes, un endothélium légèrement tuméfié, quelques foyers de nécrose. Mais il n'y a pas de lésions de tuberculose classique.

Une troisième biopsie est pratiquée le 15 décembre 1946; différant quelque peu de la première : lymphocytes périvasculaires, monocytes noyant les cellules réticulo-endothéliales, polynucléaires en grande majorité neutrophies. Eosinophiles soit mono soit polynucléés par foyers, moins nombreux que dans la première biopsie; par contre, ils sont nombreux dans la lumière des vaisseaux sanguins. L'aspect n'était pas celui d'une tuberculose, mais celui d'une réticulose aleucémique avec éosinophiles.

En résumé : Histologiquement : lésion tuberculoïde de la vulve, accompagnée d'une extrême éosinophilie des tissus, se rapprochant par ses cellules épithéloïdes du cas de Dobes et Weidman, et peut-être, par ses monocytes, du granulome éosinophilique de l'os.

Observation de DOBES et WEIDMAN

Dobes et Weidman présentent un cas observé depuis 1935. Il s'agit d'une négresse de 35 ans (en 1943) présentant des ganglions, un syndrome cardiaque, une leucocytose à 23.000 globules blancs dont 7 % d'éosinophilies, une anémie modérée à 3.450.000 et des lésions, les unes papuleuses, les autres végétantes et ulcérées sur le thorax et sur le sein gauche. Radiothérapie. Récidive avec une forte leucocytose à 50.900 globules blancs, puis 60.000 avec 75 % d'éosinophiles.

L'histologie d'un ganglion montre la disparition du tissu lymphoïde avec une fibrose et nombreuses cellules multinucléées à type de Sternberg (fig.)

Le diagnostic reste douteux entre la maladie de Paltauf-Sternberg et le granulome éosinophilique, l'abondance des cellules graisseuses pose un problème.

Observation de LEWIS et CORMIA

Homme de 47 ans, Juif américain, examiné pour la première fois il y a trois ans et demi pour des tuméfactions modérément prurigineuses du tronc et des extrémités. Présenté à la « Manhattan Dermatolgie Société » en octobre 1942 (A case for Diagnosis : Ery-

théma Nodosum ?), *Arch. Dermat. et Syph.* 48 : 436, octobre 1943 et à la « New-York Academy of Medecine », section of dermatology and syphilis, en mai 1943 (A case for Diagnosis : Eosinophilic granuloma ? *Arc. Dermat. et Syph.*, 49 : 375, mai 1944).

Le malade est sujet à diverses infections : tonsillites à répétition suivies d'amygdalectomies à 12, 13, 14 et 25 ans; cinq abcès dentaires entre 19 et 30 ans, suivis d'extraction. Durant 10 ans, névralgies traitées par le pyramidon et produits similaires. Dermatophytose chronique de la plante des pieds et des espaces interdigitaux depuis sept ans.

La maladie actuelle a débuté il y a six ans sous forme de papules petites, fermes, pouvant confluer et former une lésion œdémateuse de couleur rosée. Ces éléments se constituent en 7 à 10 jours, pâlissent et disparaissent en deux semaines, laissant une pigmentation. Plusieurs de ces tuméfactions sont apparues dans les quatre derniers mois, susceptibles de récidive, notamment sur les bras. Ces lésions ont initialement une configuration circinée, formant ensuite un placard dur (fig.) Durant les deux dernières années, le corps entier a été envahi à l'exception de la tête. Les lésions disparaissent complètement par brèves périodes; il n'y a jamais d'ulcération. Ce type éruptif est en général précédé par de la polyurie et de la pollakyurie, un prurit modéré qui cède difficilement à une thérapeutique locale ou générale. Les traumatismes locaux paraissent pouvoir être suivis du développement de nouvelles lésions. Le traitement de la dermatophytose par l'acide benzoïque et l'acide salicylique a pu provoquer, en période de rémission, une nouvelle éruption à trois reprises.

De nombreux examens de laboratoire ont été faits depuis trois ans et demi, donnant comme résultats positifs :

1° L'isolement de trichophytum purpuréum à partir du pied;

2° Une cuti-réaction positive à la trichophytine provoquant un érythème en plaques de 4 à 5 centimètres de diamètre;

3° Une éosinphilie sanguine de 5 à 13 %;

4° Une éosinophilie de la moëlle osseuse de 15 %.

Résultats négatifs en ce qui concerne : Les urines, la radiographie, l'hémoculture, sédimentation globulaire, test à la tuberculine, culture du liquide prostatique et les tests intradermiques avec divers produits végétaux ou animaux.

Examens négatifs également du point de vue fécal et biopsies diverses de la peau négatives au point de vue bactériologique et mycologique. Kline et Kahn négatifs.

Il a été pratiqué quelques vingt biopsies aux divers stades de l'évolution des lésions ne révélant que des altérations dermiques en général; les éléments jeunes ont un épiderme normal; un peu plus

tard il y a parfois une légère acanthose, puis une pigmentation à mélanine dans la basale.

Les lésions dermiques montrent de la dilatation de petits vaisseaux sanguins dans la zone sous-papillaire et le derme moyen, avec endothélium tuméfié et leucocytes dans la lumière. Infiltrat discret de petits leucocytes et de quelques histocytes autour des vaisseaux. Dans les lésions plus âgées : endartérite, infiltrat périvasculaire polymorphe avec lymphocytes, histiocytes, plasmocytes et quelques éosinophiles mononucléés, périvascularite des vaisseaux lymphatiques.

Dans les lésions un peu plus avancées, l'infiltrat peut être encore plus prononcé (fig.) avec endartérite très marquée, noyant les conduits sudoripares, les follicules pileux et les glandes sébacées. L'infiltrat se compose surtout de mononucléaires avec éosinophiles polynucléés, léger œdème.

Dans la lésion complètement développée, l'infiltrat est dense dans le derme moyen et déborde dans le tissu graisseux sous-cutané, il arrive à remplacer le tissu connectif par une nappe très dense avec vascularite pouvant aller jusqu'à l'oblitération complète. L'infiltrat assez polymorphe contient un grand nombre d'éosinophiles mono et polynucléés; ceux-ci tendent à se concentrer autour des vaisseaux sanguins.

Dans les lésions en décroissance, l'infiltrat montre une diminution des éosinophiles et une augmentation des lymphocytes et histiocytes. Sur des lésions anciennes, paraissant provenir de cicatrices de deux ans, on ne trouve plus ni éosinophiles, ni histiocytes, mais seulement un infiltrat périvasculaire de petits lymphocytes. Les vaisseaux toutefois montrent encore de l'endartérite (fig.).

L'évolution clinique fut légèrement modifiée par la thérapeutique, bien que l'irradiation ait été sans effet (iodure de potassium). L'injection du trichophytine pratiquée il y a deux ans fut suivie d'une exacerbation clinique et, plus récemment, a été interrompue.

Observation de LEWIS

Nodules érythémateux apparaissant et disparaissant depuis plus de trois ans. Ils s'effacent sans cicatrice. La plupart des lésions siégeaient aux extrêmités inférieures.

Observation de LEVER

Femme de 47 ans, atteinte de lésions dans la région malaire gauche depuis 1935. En 1939 apparaissent deux lésions nouvelles augmentant graduellement jusqu'en 1942. En 1945, examen mon-

trant deux lésions rouges sur chaque joue, larges de 5 à 5 cm. 5 à gauche, et 2 mc. 3 à 2 cm. 8 à droite. Toutes les deux sont circonscrites, à bordure irrégulière; l'épiderme paraît normal sauf des follicules pileux plus ouverts (fig.).

Il y a une infiltration diffuse à la périphérie, irrégulière par endroits, un peu élastique au toucher. La lésion de la joue droite n'est pas infiltrée.

Traitement de décembre 1941 à avril 1943 : 2.200 r. d'un côté, 1.600 r. de l'autre; sans aucun effet.

Urines et examen hématologique normaux; métabolisme basal normal; cholestérinémie à 2 gr. 78; radiographie du squelette normale. Examen bactériologique négatif, sauf un streptocoque non hémolytique en culture aérobie paraissant en rapport avec un streptocoque de la salive.

Histologiquement, quatre biopsies de 1942 à 1945 (fig. à consulter). Il y a comme signes notables un développement marqué de l'infiltration par des histiocytes et des fibroblastes, avec peu de lymphocytes et de plasmocytes; quelques histiocytes ont des propriétés phogocytaires avec granulations d'hémosidérine et vaccuoles graisseuses. Nombreux Mast-leucocytes. Les vaisseaux sanguins du chorion sont dilatés avec tuméfaction endothéliale; autour d'eux, infiltrat cellulaire particulièrement dense dans lequel le réticulum est intensément coloré par l'éosine. Le réseau élastique faisant défaut dans ces vaisseaux, il s'agit de capillaires avec infiltration péri-vasculaire.

Les biopsies de 1945 montrent une légère hyperkératose. L'infiltrat est divisé en bandes par des zones de sclérose. En quelques points, cet infiltrat est composé avec prédominance d'éosinophiles et de neutrophiles, mais en général il consiste surtout en histiocytes infiltrés de graisse ou d'hémosidérine, ou en lymphocytes. Les cellules spumeuses sont remarquables (fig.) et on peut mettre en évidence qu'elles contiennent du cholestérol et des éthers de cholestérol.

L'aspect clinique suggerait le diagnostic, soit de sarcoïde, soit de Xanthome tubéreux, soit d'Erythèma élévatum et diutinum, soit de Granulome éosinophilique. Les deux premiers diagnostics ont pu être éliminés par l'histologie; restait à établir l'un des deux derniers. Histologiquement, cette lésion par sa fibrose, son éosinophilie et ses cellules spumeuses était identique au granulome éosinophilique des os. L'auteur penche pour le diagnostic de granulome éosinophilique de la peau.

A cette observation Lever ajoute deux autres observations de granulome éosinophilique cutané probable, l'une d'Anderson, l'autre de Netherton.

Observation d'ANDERSON

Femme de 42 ans, présentant quatre lésions, une sur chaque côté du cou et une sur chaque joue. Elles étaient très nettement limitées, légèrement surélevées, en forme de placard et érythémateuses avec une teinte jaunâtre nette. Elles s'étaient développées lentement en neuf ans.

Le diagnostic clinique avait été : « Lupus érythémateux, Xantohme ou sarcoïde ». Une biopsie montra : « Xantome avec infiltration graisseuse nette ». On ne donne pas de détails sur la structure histologique.

Observation de NETHERTON

Femme de 45 ans, présentant sur les deux joues, sur le nez et sur l'oreille droite, des plaques irrégulières, arrondies, bien circonscrites. Ces lésions s'étaient développées durant une période d'une dizaine d'années. Les lésions les plus récentes étaient rouge clair, les lésions les plus anciennes jaunâtres. Leur épiderme était doux au toucher, les follicules pilo-sébacés étaient dilatés.

Examen histologique : Infiltrat composé de lymphocytes, fibroblastes, cellules épithélioïdes et de nombreuses cellules spumeuses; capillaires dilatés avec un endothélium hyperplasié. Par endroits le stroma est largement infiltré. Il y a une infiltration par des lipides biréfringeants.

L'auteur discute le lupus érythémateux xanthomisé; dans la discussion, Weidman pose la question, à cause de la cholestérose extra-cellulaire, d'un Erythéma élévatum et diutinum avec cholestérose extra-cellulaire surajoutée.

Le tableau histologique de ce cas ressemble à celui de Lever, sauf la présence d'éosinophiles et de neutrophiles.

Classification des Granulomes éosinophiliques et leurs parentés cliniques

On a pu se rendre compte par la multiplicité des traits de nature diverse, soit cliniques, soit histologiques, soit étiologiques, énumérés dans le chapitre précédent, combien la question du granulome éosinophilique cutané était touffue. Le Pr Nanta s'est borné, en effet, à ajouter du point de vue clinique l'élément péri-orificiel mentionné dans la thèse de Bazex, la parenté avec certains granulomes hypertrophiques du tube digestif, et aussi, dans son article des Archives de l'Hôpital Saint-Louis, 1939, à soulever brièvement la parenté avec certaines formes généralisées, telles que celle que mentionne une observation de Lefèvre, Coirre et Lévy-Coblenz, et aussi comme cette observation de lympho-granulomatose cutanée sclérosante avec érythème circiné (Observation Nanta et Salvador (1 photo). Mais la littérature américaine développant, à la faveur d'un grand nombre d'observations, les traits de l'affection, pense pouvoir orienter les investigations, ainsi que nous l'avons vu, vers certains autres domaines cutanés (Erythème Elevatum et Diutinum; Granulome annulaire; Lupus érythémateux œdémateux; Périartérite noueuse) ou viscéraux (Syndrome de Loeffler, grande éosinophilie tropicale, Syndrome de Letterer-Siwes, Maladie de Hand-Schuller-Christian).

Il est clair, bien entendu, que l'affection ou le groupe d'affections qui se révèlent ainsi, portant sur la critique de faits qui étaient jusqu'ici acceptés comme ressortissant, soit de la granulomatose de Paltauf-Sternberg, soit du mycosis fongoïde, restent vraisemblablement à rattacher au point de vue nosologique peut-être, en tout cas à coup sûr par des observations douteuses et dificiles à classer, soit à l'un, soit à l'autre groupe. Cependant pour procéder comme l'a fait

Weidman dans son exposé général, où la réunion d'une vingtaine d'observations françaises, italiennes ou américaines lui avait permis de poser la question dans toute son ampleur, nous dirons qu'il faut, en effet, prendre comme base de départ les termes cliniques et histologiques posés par Nanta et Gadrat, dans leur article initial de 1937. La prise de position indiquée par le Pr Nanta, dans son article de la *Nouvelle pratique dermatologique*, en 1936, si catégorique qu'elle soit, ne fournit pas, en effet, les éléments de discussion clairement énoncés dans l'article de 1937.

Nous reproduisons textuellement le schéma formulé à la Réunion Dermatologique de Strasbourg (*Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph*, p. 1478).

I. — Caractères cliniques et évolutifs

Dans aucune de ces observations nous ne relevons d'adénopathies Le processus est ici exclusivement cutané ou muqueux : le tractus digestif est surtout intéressé (gencives, rectum, anus). Les lésions cutanées affectent un type infiltrant et surtout végétant, elles ne sont pas accompagnées de prurit.

Il n'y a ni splénomégalie, ni fièvre.

Le malade de Freund et le nôtre étaient atteints de tuberculose pulmonaire.

L'évolution ne paraît pas avoir le caractère malin de la Maladie de Paltauf-Sternberg.

II. — Caractères hématologiques

Il n'y a pas de leucémie. La leucocytose est normale; elle peut s'élever légèrement par la suite.

La polynucléose neutrophile est moindre que dans la granulomatose maligne. L'éosinophilie sanguine peut être accentuée (Freund : 22 %) ou à peine marquée. Il n'y a pas de lymphopénie.

III. — Caractères biologiques

L'intradermoréaction à la tuberculine humaine est positive; dans le cas de Freund elle était négative, mais positive avec une tuberculine d'origine bovine. La réponse de l'antigène de Frei est négative.

IV. — Les lésions histologiques

Les lésions histologiques sont bien superposables dans chaque cas.

Il existe de l'acanthose et une hyperkératose intense qui est exceptionnelle dans la granulomatose type Paltauf-Sternberg.

L'infiltrat dermique est très dense : il est surtout composé de Monocytes (Lymphocytes, plasmocytes et petits histiocytes). Il y a peu de granulocytes. On n'observe pas de fibrose. La nécrose est rare et peu marquée (Pautrier).

L'éosinophile locale est considérable et constante. Les cellules de Sternberg font défaut.

V. — Au point de vue thérapeutique

Au point de vue thérapeutique, l'incertitude clinique fait que les renseignements donnés sont insuffisants. Freund signale cependant que la radiothérapie entraîna une régression locale momentanée avec diminution de l'éosinophilie sanguine.

Nous croyons que, plutôt que de considérer ces faits comme des formes atypiques de la maladie de Paltauf-Sternberg, il vaut mieux les en distraire et leur faire une place à part autour des granulomes éosinophiliques déjà mentionnés dans la littérature.

Cette allusion au granulome éosinophilique concernait spécialement les faits réunis dans le travail de Martinotti, énoncé quelques mois plus tard dans la thèse de Bazex (p. 106) (cf. notre Introduction).

Presque immédiatement, dans une conférence aux « Jeudis de la Clinique de l'Hôpital Saint-Louis », le point de vue de Nanta a été encore plus catégoriquement défini et l'affection ainsi isolée rapprochée des Granulomes Hypertrophiques du tube digestif dans les termes que voici :

L'affection que j'appelle granulome éosinophilique péri-orificiel forme aux orifices, notamment à l'anus, des placards végétants, stables, ayant la structure d'un tissu de granulation particulièrement riche en cellules réticulaires et en leucocytes éosinophiles. Ces lésions ne sont pas accompagnées d'adénopathies locales ou générales. Elle ne reconnaît pas d'origine vénérienne.

Ces caractères suffisent, d'une part, à la distinguer de la lymphogranulomatose vénérienne (maladie de Nicolas-Favre) et de la lymphogranulomatose maligne; et, d'autre part, à la rapprocher des

granulomatoses hypertrophiques de la muqueuse digestive. Mais la question ainsi délimitée pour la commodité de notre définition, il reste bien des points à préciser; dès maintenant, disons que l'étude de chaque cas suppose un travail délicat dont voici les raisons :

En premier lieu, li s'agit de documents rares puisque nous avons personnellement observé un seul cas, dans le Service du Professeur Audry, en 1931, et qu'en six ans nous n'avons noté que deux cas plus ou moins comparables dans la littérature contemporaine.

Mais, plus encore que la rareté des observations, c'est la *nature* de l'affection et sa localisation qui compliquent le problème. Il s'agit d'un *granulome éosinophilique périorificiel;* c'est-à-dire qu'il faut fouiller, d'une part, le chapitre des granulomatoses, domaine obscur, de la pathologie, qui touche à la fois aux affections hypertrophiques ganglionnaires d'origine classée, et aux affections cutanéo-ganglionnaires telles que le mycosis fongoïde et la lymphogranulomatose maligne, d'origine infectieuse indéterminée.

D'autre part, la localisation que nous avons à étudier porte spécialement sur la pathologie ano-rectale. Et il est bon de se souvenir immédiatement que les affections les plus classiques et les mieux connues, comme la syphilis, la tuberculose, les pyodermites, dès qu'elles se fixent sur la région ano-rectale, sont susceptibles de revêtir une forme tout à fait anormale. Qu'y a-t-il de plus anormal, pour une tuberculose ulcéreuse des parties molles, que la vulgaire *fistule à l'anus;* pour une syphilis cutanéo-muqueuse, que le *syphilome ano-rectal hypertrophique;* pour une érosion de pyodermite, que la *fissure à l'anus* avec sa chronicité et ses désordres fonctionnels et sa thérapeutique ?

Nous résumerons donc l'affection, ou le syndrome, comme une granulomatose végétante, affectant avec prédilection les orifices, dépourvue d'adénopathies locales ou générales, caractérisée histologiquement par sa richesse en cellules éosinophiles et par sa structure de tissus réticulaires avec infiltration monocytaire. Il est clair, comme le soulignait le Pr Nanta, que ces caractères suffisent à l'opposer au lymphogranulome malin de Paltauf-Sternberg, au mycosis fongoïde, et par là le rapprochent du granulome hypertrophique du tube digestif à tendance sclérosante, connu des chirurgiens et pouvant comporter une phase d'évolution scléreuse. Notons encore que l'observation initiale de Nanta et Gadrat comportait le début, par une affection osseuse dont le diagnostic radiologique n'a pas été autrement précisé dans le service de chirurgie où le patient avait séjourné au début de son affection, mais qui

comportait, ainsi que le mentionne l'observation, une décalcification générale du maxillaire inférieur et la nécrose osseuse de certaines cavités alvéolaires. Il existait aussi un diabète insipide, comme cela se voit dans la maladie de Hand-Schuller-Christian.

D'autre part le Pr Nanta acceptait l'analogie formulée avec la syphiloïde du chat de Henry et Bory, dont le caractère de granulome éosinophilique venait d'être affirmé, mais en spécifiant qu'il s'agissait d'une « équivalence probable », sans plus. Les caractères ainsi affirmés par l'Ecole Toulousaine, tout en permettant d'opposer cet ensemble de faits au mycosis fongoïde et à la lymphogranulomatose de Paltauf-Sternberg, ce qui était une première étape importante dans l'individualisation de cette nouvelle affection, autorisait, en quelque sorte, la définition plus précise qui vient naturellement à l'esprit : faut-il définir ceci comme une affection autonome, ou comme un syndrome ? Pour répondre à cette question, il aurait été nécessaire, soit d'avoir des arguments bactériologiques ou biologiques précis, soit d'avoir une masse d'observations anatomocliniques comme on en possède à l'heure actuelle dans le domaine du mycosis fongoïde et de la lymphogranulomatose elle-même. Toujours est-il qu'en l'absence de documents biologiques ou étiologiques précis, la position de l'Ecole Toulousaine était la suivante : le lymphogranulome éosinophilique cutané présente des caractères suffisamment définis pour être retenu comme a été retenu, par exemple, la lymphogranulomatose bénigne de Schaumann, et nous dirons qu'à l'heure actuelle il existe, ainsi que nous l'avons déjà formulé :

— Une maladie de Hodgkin (Lymphogranulomatose de Paltauf-Sternberg).
— Une lymphogranulomatose bénigne de Schaumann.
— Un granulome éosinophilique cutané.

Une seconde étape a été amorcée grâce à l'apport des observations et de la documentation américaine que nous avons rapportées ci-dessus. Dans sa revue générale, Weidman, qui a personnellement examiné plusieurs malades et pratiqué l'examen histologique de la plupart des cas américains, arrive à des conclusions qui doivent être retenues et interprétées. Adoptant le type de classification de Hébra en « affections

idiopathiques et symptomatiques », WEIDMAN, cherchant à classer les dix-huit ou vingt observations publiées sous le nom de granulome éosinophique, spécifie qu'il ne peut s'agir d'*un* granulome, mais de divers granulomes de la peau, qui pourraient être répartis dans le tableau suivant :

CLASSIFICATION DES GRANULOMES EOSINOPHILIQUES DE LA PEAU (WEIDMAN)

A) **Idiopathiques** (Leucies).

1. Myélocytoses éosinophiliques simples...	Théorique, pas de cas connu (1).
2. Endothéliose avec éosinophilie.....	Cas de Robinson et Ketron.
3. Réticulo-endothéliose avec éosinophilie.	
Maladie de Hodgkin avec lipoïdose..	Cas de Dobes et Weidman. Cas de Goldstein.
Mycosis fongoïde ou mal. de Hodgkin.	Cas de Lapière.
Mycosis fongoïde (atypique).....	Cas de Freund.
Lymphosarcome	Cas de Cérutti.
Réticulo-endothéliose aleucémique....	Cas de Pasini.
Réticulo-endothéliose avec lipoïdose..	Cas de Weidman.

B) **Symptomatiques** (Inflammatoires au cours d'infections granulomateuses spécifiques).

1. Erythéma multiforme perstans (S. de Lœffler)	Lyon et Kleinhaus.
2. Erythéma avec périartérite éosinophilique	Lewis et Cormia.
3. Erythéma élévatum et diutinum.....	Cas de Lever. Cas de Buley. Cas de Wigley.
4. Tuberculose orificielle.....	Cas de Wright. Cas Nanta et Gadrat.
5. Infections spécifiques (syphiloïde du chat)	Cas de Bory.
6. Ulcère non spécifique de jambe.....	Cas N° 1 Martinotti.
7. Infection à levures.....	Cas N° 2 Martinotti
8. Erythème multiforme bulleux ?.....	Cas N° 3 Martinotti
9. Cellulite ?	Cas de Tyler et Miale.
10. — Non diagnostiquable.....	Cas de Pautrier.

(1) Une myélocytose aleucémique où dominerait l'éosinophilie.

A considérer le tableau ainsi dressé par Weidman, on se rend compte que, tout en réservant la possibilité d'une affection autonome plus ou moins identique à elle-même, sauf quelques variations individuelles qui sont courantes en biologie dans les formes cliniques ou anatomiques d'une affection, l'auteur américain pense que le terme de granulome éosinophilique cutané pourrait recouvrir un certain nombre de formes atypiques d'affections cataloguées, par ailleurs, dans des chapitres dermatologiques assez différents les uns des autres, tout au moins de par leur étiologie. La formule : « Le granulome éosinophilique de la peau », isolée et définie par l'Ecole Toulousaine, serait l'équivalent, toutes choses égales d'ailleurs, d'un érythème polymorphe, d'un lupus érythémateux, d'un purpura, qui recouvrent des localisations cutanées appartenant à des infections ou à des affections fort variables.

L'hypothèse est, en effet, plausible; le Pr Nanta n'a pas manqué de faire remarquer que, portant spécialement sur la pathologie anorectale, comme nous l'avons vu, les affections les plus classiques comme la syphilis, la tuberculose, les pyodermites de cette région pouvaient recevoir de cette localisation même des attributs morphologiques ou évolutifs spéciaux.

Cependant, quelle que soit la part que la suite des observations à venir pourra faire, soit au chapitre de l'entité morbide nouvelle, soit au chapitre des localisations d'origine incertaine à type de granulome éosinophilique cutané, il n'en reste pas moins que, dès maintenant, soit comme syndrome, soit comme entité, ce terme, accepté déjà par l'Ecole Italienne et par l'Ecole Américaine, consacre le démembrement de la maladie de Paltauf-Sternberg d'une manière qui n'avait jamais été acceptée jusqu'ici pour d'autres entités, sauf pour la maladie de Schaumann.

Mais il y a plus. En faisant ressortir les parentés possibles avec de grands syndromes viscéraux, tels que le syndrome de Loeffler, la maladie de Hand-Schüller-Christian, la maladie de Letterer-Siwe, la périartérite noueuse et surtout le granulome éosinophilique des os, la documentation américaine ouvre des horizons nouveaux dans les perspectives du granulome éosinophilique cutané.

Ces divers points ont été abordés chemin faisant par les résumés des observations françaises et étrangères; les observations diverses qui peuvent constituer, selon la terminologie

dermatologique, des faits de passage entre le granulome éosinophilique et les affections cutanées, osseuses ou viscérales signalées, sont encore trop peu nombreuses et trop incertaines pour recevoir une interprétation définitive. Nous ne classerons donc pas personnellement ces faits, comme l'a tenté Weidman, renvoyant simplement au tableau de la p. 36. Il a fallu, certes, plusieurs dizaines d'années pour que la lymphogranulomatose de Paltauf-Sternberg soit précisée par la multitude même de ses aspects cliniques ou histologiques, alors que ni l'expérimentation, ni la bactériologie n'ont pu, jusqu'ici, fournir la preuve générale ou particulière de la nature de l'affection.

Remarquons toutefois qu'il est un ordre de documents qui est rarement produit par les auteurs et qui, pourtant, entre les mains des expérimentateurs a conduit en matière de granulomatose et en matière de leucémie animale ou humaine à une sorte de corps de doctrine qu'on a grand mal à confronter avec l'invraisemblable confusion de la documentation clinique.

Au cours de la séance de la Société de Dermatologie de Strasbourg, du 9 mai 1937, le Pr Nanta, comme suite à un magistral exposé du Pr Oberling, sur l'état des données expérimentales, avait fait ressortir combien ces notions étaient fructueuses, susceptibles d'apporter des simplifications imprévues, d'opérer des regroupements que les cliniciens se refusent à envisager pour le moment. En se référant, en effet, aux données de l'expérimentation qui montrent, à propos des leucémies animales, deux phénomènes primordiaux :

— 1° la multiplicité des virus à propriétés leucoblastiques selon les espèces animales;

— 2° dans une même espèce, la variabilité des types cliniques et évolutifs, qu'un même virus peut déterminer dans la série érythoblastique, aussi bien que leucopoïetique, on peut espérer qu'un jour ou l'autre c'est non seulement le chapitre du granulome éosinophilique cutané, mais encore celui du lymphogranulome bénin, celui de la lymphogranulomatose maligne qui recevront un éclaircissement décisif. Que restera-t-il de la classification purement anatomo-clinique aujourd'hui envisagée ? C'est ce qu'il est difficile de pressentir.

Sur un point pourtant, nous soulignerons que l'étiologie

tuberculeuse que Weidman paraît admettre d'après son tableau pour le cas de Nanta et Gadrat, peut recevoir une autre interprétation, identique à celle qui est admise, en général, à propos de la lymphogranulomatose maligne même, avec complication tuberculeuse.

Sur le point particulier de l'éosinophilie nous acceptons volontiers le point de vue américain sur le défaut de signification profonde d'une éosinophilie, sur la possibilité d'une atténuation ou d'une disparition de l'éosinophilie locale, sur l'infiltration lipoïdique ou pigmentaire surajoutée, sur l'évolution vers la sclérose signalée par Nanta. Ce sont là des attributs dont la permanence n'est pas, en effet, nécessaire, et on relève, en particulier, dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, et dans le granulome éosinophilique des os, l'inconstance, selon les étapes de la maladie, de l'un ou l'autre signe.

Réservant donc la solution du problème pour l'avenir et surtout pour l'époque où l'expérimentation systématique sera peut-être susceptible de confirmer ou d'infirmer les données actuelles, nous nous bornerons à résumer ici, en recourant du reste, le plus souvent, aux textes américains, les chapitres qu'ils ont abordés les uns ou les autres, à propos de leurs observations.

GRANULOME EOSINOPHILIQUE DES OS
MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN
ET MALADIE DE LETTERER-SIWE

Le granulome éosinophilique des os constitue une lésion destructive bénigne affectant l'os, soit de façon isolée, soit en plusieurs foyers. La première observation a été rapportée par Finzi en 1929, mais ce n'est qu'en 1940 que Otani et Erlich, Lichtenstein et Jaffe ont établi que ce granulome éosinophilique de l'os était une vraie entité.

Actuellement, 44 cas ont été décrits. Localement il peut y avoir tuméfaction, sensibilité et douleur, mais certaines lésions sont sans symptômes. A l'exception des os de la main et du pied, tous les os peuvent être le siège des lésions. On note plus volontiers la fréquence de l'atteinte des os du crâne, des côtes, des vertèbres, de l'humérus et du fémur. Les lésions étaient uniques dans 31 cas

et multiples dans 13 cas. Elles peuvent guérir spontanément en plusieurs mois ou plusieurs années. Elles sont radiosensibles.

L'examen histologique, dans un premier temps, révèle un processus granulomateux avec deux types de cellules prédominantes : éosinophiles et cellules histiocytaires (réticulaires).

Les éléments éosinophiles sont en général polynucléés, mais parfois mononucléés. Finzi, Faber et Thoma les regardent comme des monocytes éosinophiles; Jaffé et Lichtenstein les considèrent comme trop petits.

Les histiocytes peuvent contenir des débris cellulaires, des lipides finement divisés, ou de l'hémosidérine.

Les lipides sont, soit isotropiques, soit anisotropiques. Il y a, en outre, un nombre variable de plasmocytes, lymphocytes et polynucléaires; assez rarement des cellules géantes phagocytaires mononucléées. Parfois des foyers de nécrose ou d'hémorragie. Les capillaires sont nombreux avec des cellules endothédiales parfois tuméfiées. Jaffé et Lichtenstein ont observé la multiplication des cellules adventitielles et leur transformation en histiocytes.

A un stade ultérieur, le nombre des éosinophiles est très réduit. Ils peuvent même être absents. Les histiocytes sont alors de type cellulaire fondamental. Ces éléments sont fréquemment vacuolaires et peuvent prendre l'aspect de cellules spumeuses. Les graisses qu'ils contiennent habituellement sont isotropiques ou aniso-tropiques. Finalement, il y a une involution fibroblastique. Les fibroblastes croissent en nombre avec l'âge des lésions et, graduellement, le processus granulomateux est remplacé par du tissu conjonctif.

Faber le premier a reconnu le processus du granulome éosinophilique. Il pense que le *granulome éosinophilique*, la *maladie de Hand-Schüller-Christian* et la *maladie de Lesterer-Siwe* représentent des variations en degré, en étapes de développement et en localisation, du même processus fondamental *d'un même maladie*. Cette vue est généralement adoptée, presque sans exception.

Les trois maladies sont donc des *histiocytoses* (réticulo-endothéliose). Le concept que la maladie de Hand-Schüller-Christian est un trouble primitif du métabolisme, un xanthomatose, a été abandonné et le trouble du métabolisme du cholestérol est considéré comme secondaire.

Lorsque l'hystiocytose survient dans l'enfance, elle se généralise et devient rapidement fatale sans avoir le temps de se transformer en hypo-granulome. Le développement de la maladie dans la deuxième enfance, lorsqu'elle est chronique (Hand-Schüller-Christian) et sa lipidisation prononcée, entraîne parfois une certaine éosinophilie. Plus tard, ou à l'âge adulte, le tableau habituel est celui du granulome éosinophilique. Il y a des formes de passage entre les trois affections.

La maladie de Hand-Schüller-Christian et la maladie de Letterer et Siwe affectent la peau, outre les os et autres organes, dans environ un tiers des cas, à l'inverse de ce qui se passe pour le granulome éosinophilique de l'os.

En effet, des lésions de l'os et de la peau chez le même malade ont été rapportées dans un seul cas. Gross et Jacox rapportent l'histoire d'un malade âgé de 4 ans, porteur d'un granulome éosinophilique de l'os, qui avait deux plaques cutanées de la paupière gauche.

Malheureusement la lésion cutanée n'a pas été examinée histologiquement et on ignore s'il y avait de l'éosinophilie. Peut-être xanthome? (1)

Lewis, Lever et Cormia estiment qu'il n'y a pas de preuves actuelles que le granulome éosinophilique de l'os soit apparenté à celui de la peau.

SYNDROME DE LŒFFLER

Le syndrome pulmonaire décrit pour la première fois par Lœffler apparaît comme une infiltration passagère du poumon, à récidives fréquentes, accompagné de toux, d'une légère température et de symptômes d'asthme. Il y a une leucocytose légère avec éosinophilie sanguine de 10 à 50 % et une forte éosinophilie de la moelle osseuse. La maladie n'est pas réputée comme fatale. Il est intéressant de noter que Meyembourg signale que trois malades ont été étudiés au point de vue anatomo-pathologique des poumons après décès accidentel en 1942, en Allemagne nazie.

Meyembourg constate que les lésions formaient un exsudat inflammatoire avec infiltrat composé en grande partie d'éosinophilie, peu de lymphocytes polynucléaires, plasmocytes et cellules géantes, avec toutefois une certaines disposition péri-vasculaire; quelques zones de thrombo-phlébite et de nécrose, mais pas d'endartérite.

---

(1) Au moment de mettre sous presse, nous trouvons dans le n° de juin 1947 des « Arch. of Dermat. and Syph. » un article de A.-C. Curtis et E.-P. Cawley qui rapportent l'observation d'un enfant présentant un granulome éosinophilique des os associé à des manifestations cutanées siégeant au niveau des régions bucale et périnéale. L'examen histologique a montré une assez nette éosinophilie. Montgomery et Fabrer, qui ont étudié les coupes histologiques, estiment que les lésions sont compatibles avec celles du granulome éosinophilique des os ou de la maladie de Letterer-Siwe avec manifestations cutanées.

Rappelons à ce sujet que, dans l'observation de Nanta et Gadrat, la maladie avait débuté par des manifestations osseuses comportant décalcification et ostéite du maxillaire inférieur. Malheureusement la nature de ce processus n'a pu être exactement définie.

Les facteurs allergiques non spécifiques : amibes, vers intestinaux, certaines plantes ou pollens ont été identifiés comme agent causal dans quelques cas. Leur élimination entraîne la guérison.

GRANDE EOSIPHILIE TROPICALE

Hops et Wood appellent « éosinophilie tropicale » un syndrome de grande éosinophilie sanguine avec infiltration pulmonaire qui se rapproche beaucoup du syndrome de Lœffler. Certains de ces cas peuvent être attribuée à une ascaridiose, mais dans d'autres cas il n'y a pas de parasites animaux. Il est à noter que dans certains cas, observés notamment en Palestine, il y a des éruptions cutanées étudiées par Lyon et Kleinhaus. Ces auteurs rapportent 20 cas observés en six mois à Jérusalem. La peau présente des tuméfactions œdémateuses ou rouges, ressemblant à de l'urticaire, à de l'érysipèle, à une lymphangite, avec de grandes variations de siège, de distribution et de localisation. Il peut y avoir du prurit ou de la douleur à divers degrés. Le fait caractéristique est la *migration* de ces manifestations, qui peuvent persister durant deux à huit jours ou durer jusqu'à sept semaines. Dans deux cas seulement, on a noté une tuméfaction des ganglions cervicaux. L'éosinophilie sanguine persiste pendant plusieurs semaines, parfois deux à trois mois.

A ce propos et au sujet de l'éosinophilie, Weidmann relève les travaux de Sulzberger concernant l'histamine et il invoque la possibilité de l'action des substances thérapeutiques nouvelles répandues à profusion dnas la population, comme agent favorisant d'une éosinophilie.

LES GRANULOMES DU TUBE DIGESTIF

La localisation péri-orificielle du granulome éosinophilique cutané est une éventualité fréquente (observations de Nanta et Gadrat; Pautrier, Glasser et Labourgade; Weidmann II et V; Curtiss et Cawley, etc...) Aussi le Professeur Nanta a-t-il soulevé le problème des rapports entre le granulome éosinophilique cutané et les granulomes du tube digestif.

En 1907, Braun et Le Dentu ont signalé l'existence, au niveau de l'intestin, de pseudo-tumeurs inflammatoires non spécifiques auxquelles ils donnèrent le nom de granulomes infectieux.

En 1923, Moschovintz et Urlensky (H. E.) firent à leur sujet une revue générale dans *Surgery, Gynecolgy and Obstetric*. Enfin, en 1933, Endmann (J. F.), et Burt (C. V.) insistèrent à nouveau dans *Surgery, Gynecology and Obstetric* sur les granulomes non spécifiques du tractus gastro-intestinal.

Il s'agit de pseudo-tumeurs inflammatoires, sans caractère spécifique, tuberculeuse, syphilitique notamment, ni néoplasique, occupant une plus ou moins grande étendue de la muqueuse; pouvant, dans des cas exceptionnels, envahir la totalité de la circonférence intestinale et provoquer une occlusion. Elles siègent surtout sur le colon, mais on peut aussi les rencontrer sur le grêle, l'estomac, le mésentère, avec envahissement secondaire de la paroi intestinale.

Au point de vue histologique, il s'agit d'un tissu de granulation constitué par du tissu fibroblastique, des néo-vaisseaux, et un infiltrat constitué par des cellules variées (grands lymphocytes, monocytes, mastocytes). Les auteurs n'insistent pas sur la présence de cellules à granulations éosinophiles, cependant il nous a été donné de voir, grâce à l'obligeance de M. le Pr Dalous, sur des coupes de granulomes du tube digestif siégeant au niveau de l'appendice et au niveau de la cloison recto-prostatique des éosinophiles en très grande quantité auxquels d'ailleurs étaient associés de grandes cellules mononucléées présentant un aspect voisin des grandes cellules que nous avons décrites dans le granulome éosinophilique. Ce tissu de granulation évolue vers la formation d'une cicatrice fibreuse.

Ces granulomes sont presque toujours stériles, parfois on peut y déceler des germes banaux et peu virulents tels les staphylocoques, les colibacilles.

Les facteurs étiologiques sont nombreux; ils ne sont autre chose que les altérations du tube digestif lui-même (diverticules sigmoïdiens, petites perforations ulcéreuses, polypes, corps étrangers, volvulus, obstructions diverses...), les inflammations extra-péritonéales, inguinales, vésicales qui, peu à peu, se propagent au tube digestif, et surtout les traumatismes (intervention, ligatures, corps étrangers intra-abdominaux, contusions minimes, perforations traumatiques ou déchirures mésentériques).

(Thèse Bazex, Toulouse 1937.)

ERYTHEMA ELEVATUM ET DIUTINUM

C'est une dermatose rare; dans une revue de la littérature on ne peut en relever que vingt cas. Quatorze du type Hutchinson, six du type Bury.

Les lésions de l'Erythema Elevatum et Diutinum sont des papules et des nodules qui peuvent, par l'extension périphérique et la confluence des éléments, former de larges plaques. Sa coloration est rouge ou pourpre, sa consistance molle ou modérément ferme. Les régions les plus intéressées sont les surfaces d'extension des extrémités, particulièrement les zones articulaires. Moins souvent la face, les oreilles et les fesses. Souvent le nombre des lésions est

considérable; dans deux cas toutefois (Trimple et Hutchinson IV) il y avait seulement deux plaques et dans deux autres cas (Gray et Hutchinson III) une plaque unique. Dans le quatrième cas de Hutchinson les deux plaques étaient situées sur le front.

L'évolution des lésions peut adopter des voies différentes : elles peuvent persister à l'état de plaques molles (type Hutchinson); elles peuvent évoluer vers des plaques dures, fibreuses, comme chéloïdiennes (type Bury), ou bien encore, elles peuvent dégénérer. La coloration des plaques molles peut demeurer pourprée ou évoluer vers un brun jaunâtre. La teinte jaunâtre est, selon Weidman, provoquée par l'hémoglobine ou l'hématine. La durée de l'Eythéma Elévatum et Diutinum peut aller d'une à plusieurs années. Dans le cas de Piccardi la maladie dura quatorze mois; dans le deuxième cas de Della Favera, deux ans et demi; dans tous les autres cas la maladie était encore en évolution quand ils ont été publiés. Dans cinq cas la maladie persistait déjà depuis cinq ans ou plus longtemps.

L'examen histologique a été pratiqué dans quinze cas, c'est-à-dire dans tous excepté ceux publiés par Hutchinson et par Bury. Pour la commodité de l'entendement, l'aspect histologique doit être divisé en trois chapitres.

— *Dans le premier chapitre* (type Hutchinson), l'aspect microscopique est dominé par un infiltrat compact au sein duquel les leucocytes polynucléaires prédominent. Ils n'offrent pas de tendance à la désintégration. En plus des polynucléaires, on trouve des lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes, des fibroblastes et, à l'occasion, des cellules épithélioïdes et des Mastzellen. Dans trois cas quelques éosinophiles et, dans un cas, de nombreux éosinophiles ont été observés. Les capillaires étaient habituellement dilatés et leur endothélium hypertrophié. Les fibres réticulaires périvasculaires peuvent subir la dégénérescence hyaline.

— *Dans un deuxième groupe*, l'infiltrat cellulaire est moins dense et présente une disposition essentiellement périvasculaire. Les polynucléaires et les lymphocytes sont plus rares et les fibroblastes prédominent. Il y a un début de fibrose qui divise l'infiltrat cellulaire en îlots irréguliers.

— *Dans le troisième groupe* (type Bury) la fibrose domine le tableau, l'infiltrat cellulaire est très réduit, les polynucléaires sont absents. Fréquemment, fibrose des capillaires. Les signes de phagocytose étaient présents dans quatre cas. Della Favera décrit dans deux cas la présence de phagocytes contenant des erythrocytes et des débris nucléaires. Engman observe de l'hémosidérine dans les phagocytes. Trimble note la présence, dans les foyers, de grandes cellules à protoplasme spumeux.

Nous ferons remarquer que dans deux observations : l'une de Pautrier et Woringer, l'autre de Nanta et Salvador, qui n'ont pas été, sur le moment, et pour cause, attribuées au granulome éosinophilique cutané, il existait un érythème circiné, surélevé, présenté comme « Erythème annulaire centrifuge ». Or, dès 1938, le Pr Nanta, dans sa leçon (*loc. citato*), indiquait que ce type d'érythème annulaire centrifuge serait peut-être à rapprocher de son granulome éosinophilique. Sur le malade de l'observation de Nanta et Salvador ainsi visée, il existait, en outre, un volumineux placard de fibrose cutanée qui a guéri après radiothérapie. Les deux ordres de lésion : érythème circiné et placard de sclérose ont persisté pendant des années. Il semble que ces deux observations françaises puissent venir en confirmation de la thèse américaine. Il n'a pu être fait, malheureusement, aucune biopsie des anneaux érythémateux.

PERIARTERITE NOUEUSE

Lewis et Cormia, à propos de leur cas, résument l'évolution des lésions, montrant le développement des petits vaisseaux de la peau avec dilatation, adhérence des leucocytes à l'endothélium et thrombose des vaisseaux. Dilatation des espaces lymphatiques périvasculaires et présence d'un infiltrat d'abord lymphocytaire, puis à prédominance d'éosinophilie. Plus tard, développement du polymorphisme de l'infiltrat suivi d'une distribution diffuse des éosinophiles et d'œdème. Enfin, résorbtion graduelle de l'infiltration suivie d'endartérite résiduelle et hyperpigmentation. Ils retrouvent ces caractères dans les observations de Freund, de Pasini et de Cerutti.

Lewis et Cormia établissement un rapprochement avec les lésions de périartrite noueuse observées par Richt, notamment après traitement par la sulfonamide, et attribuées à une hypersensibilité locale.

En résumé, il semble que Weidman et les auteurs américains admettent :

1° Un granulome éosinophilique cutané;

2° Un syndrome cutané pouvant appartenir à des affections du type « leucosique » (lymphogranulomatose de Paltauf-Sternberg, mycosis fongoïde).

3° Un syndrome cutané appartenant à des granulomatoses non définies.

La question n'est pas longuement discutée, et elle ne peut pas l'être vu le nombre restreint d'observations, de savoir si les formes nouvellement envisagées par Weidman ou par Lever appartiendraient au premier type plutôt qu'au deuxième.

Il semble cependant que les auteurs américains aient tendance à admettre que le syndrome « granulome éosinophilique cutané », bien défini par son histologie, et même par sa morphologie clinique, sauf quelques variations, puisse être considéré comme une dermatose telle que l'érythème polymorphe, le lupus érythémateux, etc..., syndromes cliniques à étiologie variable.

Conclusions

Le démembrement de la maladie de Paltauf-Sternberg, proposé par l'Ecole Toulousaine au profit d'un granulome éosinophilique cutané, vise à isoler une affection dont voici la définition : siège péri-orificiel fréquent, mais susceptible de localisations régionales ou de généralisation aux téguments; pas de participation des ganglions, ce qui suffit à distinguer l'affection de la maladie de Paltauf-Sternberg. Morphologiquement, les lésions sont des papules ou des placards à bordure nette, souvent circinées, parfois ulcérés ou, au contraire, végétants; l'aspect végétant des lésions correspond à une hyperkératose histologique réelle. Au microscope, il existe une hyperplasie réticulaire nette, avec infiltration par des lymphocytes, des monocytes et des leucocytes éosinophiles. C'est donc une dermatose d'ordre réticulaire ou leucoblastique. L'éosinophilie pourrait diminuer ou s'effacer par moment. L'évolution vers la sclérose, l'infiltration lipoïdique sont parfois notées, ainsi que la prédominance des lésions périvasculaires histiocytaires ou même endothéliales.

La prédominance de l'un des caractères cliniques ou histologiques peut constituer des formes atypiques qui semblent l'apparenter, soit à diverses affections cutanées mal classées, telles que l'Erythema Elevatum et Diutinum, à certaines sclérose dermiques primitives, à la périartérite noueuse, à certains placards de lupus érythémateux xanthomisés, soit à des affections cutanéo-viscérales, telles que le syndrome de Loëffler, le syndrome de Letterer-Siwe ou la maladie de Hand-Schüller-Christian, à la grande éosinophilie tropicale. Peut-être la localisation périorificielle (péri-anale) est-elle en rapport avec les granulomes hypertrophiques du tube digestif.

La parenté avec le granulome éosinophilique des os, dont le type évolutif et les caractères nosologiques sont tellement voisins qu'il y a lieu de chercher s'il ne s'agit pas d'une seule et même affection, conduit à des considérations sur la place nosologique qu'il convient d'attribuer à la fois à l'une

et l'autre affection. Il s'agit d'un chapitre plus voisin, malgré son caractère de granulomatose histologique, des granulomatoses parcellaires ou systématisées (lipoïdiques par exemple) que du granulome fongoïde, de la lymphogranulomatose maligne et du lymphogranulome bénin de Schaumann.

La difficulté sérieuse qui consiste à éliminer cliniquement ces diverses affections, aussi bien que les granulomatoses infectieuses étiologiquement caractérisées (tuberculose, syphilis, mycoses) et, au point de vue histologique, à dégager dans les diverses phases d'une évolution variable, les caractères essentiels de l'affection, oblige à suivre longuement l'évolution des cas soumis à l'examen.

Dans l'état actuel des choses, et vu le petit nombre des observations publiées (une vingtaine), il paraît difficile de faire la part de ce qui revient à un granulome éosinophilique cutané, entité morbide telle qu'ont entendu la définir Nanta et Gadrat, et divers types de granulome éosinophiliques cutanés d'origine ou d'évolution indéterminée. Ce sera, à défaut de preuves bactériologiques ou biologiques à venir, la tâche d'une longue série d'observations sans doute, que d'apporter des documents assez tranchés pour permettre de tracer les limites de l'entité et celles du syndrome.

Toutefois, la multiplicité des observations américaines et l'assimilation à certains syndromes tels que la grande éosinophilie tropicale paraissent pouvoir fournir un champ d'investigation fructueux et multiplier les points de repère.

Le Président de la Thèse,
NANTA

Vu : Le Doyen,
CALVET

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 16 juillet 1947.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Bibliographie

I

LITTERATURE TOULOUSAINE ORIGINALE

A. NANTA. — Article : « **Granulome éosinophilique** », avec 1 planche en couleurs. Nouvelle Pratique Dermatologique. Masson, éd., Paris. Tome V, planche p. 566, texte p. 604.

A. NANTA et J. GADRAT. — **Sur un granulome éosinophilique cutané.** Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph. (Réunion Dermat. Strasbourg, séance du 9 mai 1937 7 : 1470 (juillet) 1937.

A. NANTA et SALVADOR. — **A propos de la communication de Pautrier et Woringer,** ibid., 7 : 1580 (avec 1 photographie).

A. BAZEX. — **Le granulome éosinophilique péri-orificiel.** Thèse Toulouse, 1937.

A. NANTA. — **Le Granulome Eosinophilique péri-orificiel et les Granulomes digestifs hypertrophiques.** Arch. Dermat. et Syph. de l'Hôpital Saint-Louis-, n° 41, janvier-février 1939.

II

LE GRANULOME EOSINOPHILIQUE CUTANE

H.-M. BULEY. — **Eosinophilic Granuloma of the Skin,** J. Invest. Dermat., to be published (in Weidman : Eosinophilic Granulomas).

P. CERUTTI. — **Il Granuloma eosinofilo,** Dermatologica 85, 90, 1942.

W.-L. DOBES et F.-D. WEIDMAN. — **Granulomatous Hodgkin's Disease of te Skin with Extreme Eosinophilia (Eosinophilic granuloma of the skin?).** Arc. Dermat. & Syph. 55 : 212 (février) 1947.

E. FREUND. — **Su un caso di strani tumori cutanéi in una Tubercolosa,** Dermosifilografo, 5 : 617 (oct.) 1930.

A. HENRY et L. BORY. — **La Syphiloïde du chat (granulome eosinophilique).** Soc. franç. de Dermat. et Syph. (Réunion dermat., Strasbourg) 7 : 1486 (juillet 1937).

J.-V. KLAUDER et F.-D. WEIDMAN. — **A case for Diagnosis (Eosinophilic Granuloma ?)** Arch. Dermat. & Syph. 53 : 558 (mai) 1946.

S. LAPIERE. — **Un cas de Granulome Eosinophilique,** Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph. (Réunion dermat. Strasbourg) 44 : 1479 (Juillet) 1937.

P. LEFEVRE, COIRRE et G. LEVY-COBLENTZ. — **Granulome cutané à évolution fébrile avec éosinophilie sanguine à 46 % sans déterminations ganglionnaires.** Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph. (Réunion Dermat. Strasbourg), 44 : 1604 (juillet) 1937.

W.-F. LEVER. — **Eosinophilic Granuloma of the skin : Its Relations to Erythema Elevatum Diutinum and Eosinophilic Granuloma of the Bone; Report of a case.** Arch. Dermat. & Syph., 55 : 194 (fév.). 1947.

G.-M. LEWIS. — **A case for Diagnosis (Erythema Nodosum ?)** Arch. Dermat. & Syph. 48 : 436 (oct.) 1943.

— **A case for Diagnosis (eosinophilic granuloma ?),** ibid. 49 : 375 (mai) 1944.

— **Eosinophilic Granuloma,** ibid. 51 : 144 (févr.) 1945.

G.-M. LEWIS et F.-E. CORMIA. — **Eosinophilic granuloma : Theorectic and Pratical considerations Based on the Study of a case.** Arc. Dermat. & Syph. 55 : 176 (févr.) 1947.

L. MARTINOTTI. — **Granuloma eosinophilium.** Dermat. Wchnschr. 112 : 25 (janv.) 1941.

— **Zur Frage des eosinophilen granuloms,** Dermat. Wchnschr. 112 : 25 (1941).

E.-W. NETHERTON. — **Chronic Discoïd Lupus Erythematosus With Super-Imposed Xanthomatous infiltration.** Arch. Dermat. & Syph. 51 : 100 (fév.) 1945.

A. PASINI. — **Granuloma Eosinofilo (Reticulo-Endotheliose proliferativa).** Gior. ital. di dermat. e sif. 81 : 1, 1940.

L.-M. PAUTRIER. — **Le Granulome Eosinophilique,** Bull. Acad. Méd. Roumanie, 3 : 432, 1938.

L.-M. PAUTRIER, R. GLASSER et A. LABOURGADE. — **Lésions verruqueuses, végétantes, éléphantiasiformes, du pourtour de l'orifice anal, de tout le pli fessier et du scrotum, s'accompagnant de lésions végétantes endorectales, pouvant faire penser à une maladie de Nicolas-Favre, mais de nature indéterminée.** Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., 43 : 896, 1936.

F.-D. WEIDMAN. — **The « Eosinophilic Granulomus », of the skin.** Arch. of Dermat. & Syph., 55 : 155 (févr.) 1947.

J.-E.-M. WIGLEY. — **? Sarcoide of Boeck? Eosinophilic granuloma.** Brit. J. Dermat. 57 : 68, 1945.

III

GRANULOME EOSINOPHILIQUE DES OS

M.-H. BASS. — **Solitary Eosinophilic granuloma of Bone,** Am. J. Dis., Child. 61 : 1254 (juin) 1941.

A.-C. CURTIS et E.-P. CAWLEY. — **Eosinophilic Granuloma of Bone with Cutaneous Manifestations (Report of a Case).** Arch. Dermat. and Syph. 55 : 810, juin 1947. Cas déjà publié à la : Central States Dermatological Society in Detroit, 27 avril 1946.

J. ENGELBRETH-HOLM, G. TEILUM et E. CHRISTENSEN. — **Eosinophil Granuloma of Bone, Schüller-Christian's Disease,** Acta med. Scandinav., 118 : 292, 1944.

S. FABER. — **The Nature of « Solitary or Eosinophilic Granuloma » of Bone,** Am. J. Path., 17 : 625, 1941.

O. FINZI. — **Mieloma con prevalenza della cellule eosinofile, circonscrito all'osso frontale in un giovano de 15 anni,** Minerva Méd., 9 : 239, 1929.

W. GREEN et S. FABER. — **« Eosinophilic or Solitary Granuloma » of Bone.** J. Bone & Joint Surg. 24 : 499 (juillet) 1942.

P. GROSS et H.-W. JACOX. — **Eosinophilic Granuloma and Certain other Reticulo-endothelial Hyperplasias of Bone,** Am. J. M. Sc. 203 : 673 (mai) 1942.

C.-H. HATCHER. — **Eosinophilic granuloma of Bone,** Arch. Path. 30 : 828 (sept.), 1940.

H. JAFFE et L. LICHTENSTEIN. — **Eosinophilic Granuloma of Bone : A condition Affecting One, Several or Many Bones, but Apparently Limited to the Skeleton, and Representing the Mildest clinical Expression of the Peculiar Inflammatory Histiocytosis Also Underling Letterer-Siwe Disease and Schüller-Christian Disease,** Arch. Path. 37 : 99 (févr.), 1944.

L. LICHTENSTEIN et H. JAFFE. — **Eosinophilic Granuloma of Bone, with Report of a case,** Am. J. Path. 16 : 595, 1940.

T.-B. MALLORY. — **Medical Progress Pathology : Diseases of the Bone,** New-England, J. Med., 227 : 955, 1942.

F. MIGNON. — **Ein Granulationstumor des Stirrbeins,** Fortschr. a. d. Geb. d. Rœntgenstrahlen, 42 : 749 (déc.) 1936.

S. OTANI et J.-C. EHRLICH. — **Solitary Granuloma of Bone Simulating Primary Neoplasm.** Am. J. Path. 16 : 479, 1940.

E. SCHAIRER. — **Ueber eine eigenartrige Erkrankung des Kindlichen Schædels (Osteomyelitis mit eosinophiler Reaktion).** Zentralbl. f. allg. Path. v. path. Anat. 71 : 113, 1938.

— **Eosinophilic Granuloma of Bone, Cabot case 26302,** New England J. Med., 223 : 149, 1940

— **Osteomyelitis mit eosinophiler reaktion (Eosinophiles Granulom des Knochens),** Deutsche Ztschr. f. Chir. 258 : 637, 1944.

H.-A. SOLOMON et S. SCHWARTZ. — **Eosinophilic Granuloma of Bone,** J. A. M. A., 128 : 729 (juillet 7), 1945.

K. THOMA. — **Eosinophilic Granuloma wirth Report of a case Involving First the Mandibule, Later Other Bones, and Being Accompanied by Diabetes Insipides.** Am. J. Orthodontis (Oral Surg. Section), 29 : 641, 1943.

IV

MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN

N.-P. ANDERSON. — **A case for diagnosis (Xanthma ?),** Arch. Dermat. & Syph., 48 : 471 (oct.) 1943.

— **Systematic Xanthoma,** ibid., 49 : 149 (fév.) 1944.

C.-W. LANE et M.-G. SMITH. — **Cutanéous Manifestations of Chronic (idiopathic) Lipoïdosis (Hand-Schüller-Christian Diaease).** Arch. Dermat. & Syph., 39 : 617 (avril) 1939.

V

MALADIE DE LETTERER-SIWE

E. LETTERER. — **Aleukæmische Retikulose,** Frankfurt. Ztschr. f. Path., 30 : 377, 1924.

S. SIWE. — **Die Retikuloendotheliose-ein neues Krankeitsbild unter den hepatosplenamegalien,** Ztschr f. kinderh. 55 : 212, 1933.

F.-D. WEIDMAN et L.-N. BOSTON. — **Generalized Xanthoma Tuberosum with xanthomatous changes in Fresh Scars of an Intercurrent Zoster,** Arch. Int. Med., 59 : 793 (mai) 1937.

VI

SYNDROME DE LOEFFLER ET EOSINOPHILIE TROPICALE

P.-J. HODES et F.-C. WOOD. — **Eosinophilic Lung (Tropical Eosinophilia),** Am. J. M. Sc. : 210 : 288-295 (sept.) 1945.

S. JONES et **C. SOUDERS.** — Eosinophilic Infiltration of the Lungs (Loeffler Syndrome), New England J. Méd. 231 : 356 (sept. 7) 1944.

W. LOEFFLER. — Die flüchtigen Lungeninfiltrate mit Eosinophilie, Schweiz méd. Wchnschr. 66 : 1069 (Nov. 7) 1936.

— (A) Zur Differential-Diagnose der Lungeninfiltrierungen.

(B) Ueber flüchtige Succedan-Infiltrate mit Eosinophilie, Beitr. z. Klin d. Tuberk. 79 : 338, 1932.

E. LYON et **E.-M. KLEINHAUS.** — An Eosinophilic Disease with Cutaneous Manifestations Associated with Transitory Pulmonary Infiltration (Loefler's syndrome), Acta Med. Orient., 44 : 144-149 (mai), 1945..

H. VON MEYENBURG. — Das Eosinophile Lungeninfiltrat, Pathologische Anatomie und Pathogenese, Sweiz. Med. Wchnschr. 72 : 809 (juillet 25), 1942.

H. SCHLECHT et **G. SCHWENKER.** — Ueber locale Eosinophilie in den Bronchien und der Lunge beim anaphylaktichen Meerschweinchen. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 68 : 163, 1912.

N... — Transitory Pulmonary Infiltrations Associated with Eosinophilia (Loeffle'rs Syndrome), Editorial J.-A.-M.-A. 126 : 837 (nov. 25) (1926).

VII

ERYTHEMA ELEVATUM ET DIUTINUM

C. AUDRY. — Des érythémato-scléroses et particulièrement de l'érythémato-sclérose pemphigoïde, Ann. de Dermat. et Syph., 5 : 1, 1904.

J.-S. BURY. — A case of Erythéma with Remarkable Nodular Thickening and induration of skin. Associated with Intermittent Albuminaria, Illust. M. News 3 : 145, 1889.

F.-C. COMBES et **S.-M. BLUEFARB.** — Erythema Elevatum Diutinum, Arch. Dermat. et Syph., 42 : 441 (sept.) 1940.

H.-R. CROCKER et **C. WILLIAMS.** - Erythema Elevatum Diutinum, Brit. J. Dermat. 6 : 1 et 33, 1894.

G.-B. DALLA FAVERA. — Beitræge zum Studium des sogenannten Granuloma annulare (R. Crocker), Eruption circinée chronique de la main (Dubreuilh), Dermat. Ztschr., 16 : 73, 1909.

— Erythema elevatum diutinum und granuloma annulare, ibid., 18 : 541, 1910.

M.-F. ENGMAN, Jr. R.-O. PFAFF et Z. k. COOPER. — **Erythema Elevatum Diutinum,** Arch. Dermat. & Syph. 45 : 334 (fév.) 1942.

R. FRUEHWALD. — **Fall von Erythema Elevatum,** Dermat. Wchnschr. 63 : 995, 1916.

A.-M.-H. GRAY. — **Erythema Elevatum Diutinum.** Proc. Rog. Soc. med. 25 : 1743, 1932.

J. HUTCHINSON. — **On Two Remarkable cases of symmetrical Pruple Congestion of the skin in patches, with Induration,** Brit. J. Dermat., 1 : 10, 1888-1889.

— **Two Additional Cases of purple patches on the skin : History of gout in Both.,** Arch. Surg. 1 : 372, 1889-1890.

— **Peculiar Disease of skin of Hands (Bury's Case), Arch. Surg. 2 :** 301, 1890-1891 (plate 61).

L.-W. KETRON. — **Erythema Elevatum Diutinum,** Arch. Dermat. & **Syph.,** 50 : 363 (déc.) 1944.

L.-M. PAUTRIER et F. WORINGER. — **Granulomatose ayant débuté par des lésions cutanées à type d'érythème annulaire centrifuge et se terminant deux ans plus tard dans des lésions viscérales entraînant la mort,** Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph. (Réunion Dermat. Strasbourg, séance du 9 mai 1947), 7 : 1566 (juillet), 1937.

— Même observation in : **Sarcoïdes Dermiques à type d'érythème annulaire centrifuge,** Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., 1932, p. 901.

G. PICCARDI. — **Erythema Elevatum et Diutinum.** Dermat. Wchnschr. 55 : 1115, 1912.

F.-J. SMITH. — **A case of So-Called Erythema Elevatum Diutinum,** Brit. J. Dermat. 11 : 144, 1894.

W.-B. TRIMBLE. — **Erythema Elevatum Diutinum : Report of a case, with Comments on its Nosologie Positions,** Arc. Dermat. & Syph., 13 : 383 (mars), 1926.

F.-D. WEIDMAN. — **Xanhtoma an tumeurs,** Arc. Dermat. & Syph., 11 : 566 (avril) 1925

— **Erythema Elevatum Diutinum,** ibid., 14 : 622 (nov.) 1926.
— **The Pathology of the Yellowing Dermatoses,** ibid., 24 : 954 (déc.) 1931.

F.-D. WEIDMAN et J.-H. BESANÇON. **Erythema Elevatum Diutinum : role of streptococci and relationship te other Rheumatic Dermatoses,** ibid., 20 : 593 (nov.) 1929.

L. ZWEIG. — **Ueber einen Fall von Erythema Elevatum Diutinum.** Arch. f. Dermat. u. Syph. : 109 : 519, 1911.

VIII

GRANULOME HYPERTROPHIQUE DU TUBE DIGESTIF

J.-F. ERDMANN et C.-V. BURT. — **Surgery, Gynecology et Obstetrics,** 1933.

MOSCHOVINTZ et H.-E. URLENSKY MOCK. — Ibid., 1923.

IX

PERIARTERITE NOUEUSE

J. LEBOWITCH et H. HUNT. — **Eosinophilia : Diagnostic Signifiance in periartéritis Nodosa,** Am. J. Clin. Path., 10 : 642 (sept.) 1940.

A. RICH. — **The Role of hypersensitivy in periarteritis Nodosa as Indicated by seven cases Developing During Serum Sichness and Sulfonamide Therapy,** Bull. Johns Hopkins Hosp., 71 : 123 (sept.) 1942.

X

TRAVAUX SUR L'EOSINOPHILIE

J. BIGGART. — **Some observations on eosinophile Cell.,** J. Path. & Bact., 35 : 799 (sept.) 1932.

R. BURCKART et H. MONTGOMERY. — **Dermatologic Signifiance of tissue Eosinophilia,** Arch. Dermat. & Syph., 49 : 19 (janv.) 1944.

C. CODE. — **Source in Blood of histamine-like constituent,** J. Physiol., 90 : 349 (août 17) 1937

— **Histamine Content of blood of guinea Pigs and Dogs During Anaphylactic Shock,** Am. J. Physiol., 127 : 78 (août) 1939.

C. CODE et H. HESTER. — **Blood Histamine Durind Anaphylactic Shock in Horse and Calf.,** Am. J. Physiol., 127 : 71 (août) 1939.

L. DEROBERT. — **L'eosinophilie générale et locale,** J.-B. Baillière et Fils, édit., 1942.

P. EHRLICH. — **Methodologische Beitræge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten,** Ztschr. f. klin. Méd., 1 : 553, 1879-1880

W.-N. GOLDSMITH. — **Recent Advences in dermatology,** Philadelphia, P. Blakiston's Son & Co, 1936, p. 440.

W. HERRICK. — **Experimental Eosinophilia with an Extract of an Animal Parasite : Its relation to Anaphylaxis and Certain Clinical probleme,** Arch. Int. med., 11 : 165 (fév.), 1913.

R.-C. KIRK. — **The Causes of Eosinophilia.** Internat. Clin., 1 : 219 (mars), 1942.

K. LANDSTEINER. — **Serological and Allergic Reactions with Simple Chemical Compounds,** New England, J. Med., 215 : 1199 (déc.) 1936.

L. MARTINOTTI. — **Contributio allo studio della eosinophilia cutanea,** Arch per le Sc. Med., 46 : 259, 1923.

MM. PESHKIN et W. MESSER. — **Asthma in children : XII. Influence of specific and non specific Treatement on the differential Leukocyte Count, with special reference to the eosonophils,** Am. J. Dis. Child., 50 : 1374 (déc.) 1936.

A.-R. RINGOEN. — **Eosinophile Leucocytes and Eosinophilia,** in Downey, H. Handbook of Hematology, New-York, Paul B. Hoeber, Inc. 1938, vol. I, p. 181.

M.- B. SULZBERGER. — **Year Book of Dermatology and Syphililogy,** Chicago, The Year Book Publishers, Inc. 1944.

S.-E. SWEITZER et L.-H. WEINER. — **Ulcerative Hodgkin's Disease and Lymph. Node Imprints,** Arch. Dermat. & Syph., 51 : 229 (avril) 1945.

M. WEINBERG et P. SEGUIN. — **Recherches Biologiques sur l'éosinophilie; propriétés phagocytaires et absorption de produits vermineux;** Ann. Inst. Pasteur, 29 : 323, 1915.

Toulouse. — Imprimerie du Centre, 28, allée Jean-Jaurès